

府 食 第 5 2 4 号
令和 7 年 7 月 23 日

農林水産大臣
小泉 進次郎 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 7 年 1 月 8 日付け 6 消安第 5643 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ケトフィス）に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

別添

動物用医薬品評価書

ケトプロフェンを有効成分とする
牛の注射剤（ケトフィス）

令和7年（2025年）7月

食品安全委員会

目次

	頁
〈審議の経緯〉	2
〈食品安全委員会委員名簿〉	2
〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉	2
要 約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 人に対する安全性	5
(1) 主剤	5
(2) 添加剤等	5
2. 残留試験	5
(1) 残留試験（牛）	5
3. 牛に対する安全性	6
(1) 安全性試験	6
(2) 臨床試験	8
III. 食品健康影響評価	9
〈別紙 1：代謝物/分解物略称〉	10
〈別紙 2：検査値等略称〉	11
〈参照〉	12
〈別添〉動物用医薬品評価書 ケトプロフェン（第4版）	

〈審議の経緯〉

- 2025年 1月 8日 農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（6消安第5643号）、関係資料の接受
- 2025年 1月 14日 第968回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2025年 3月 24日 第278回動物用医薬品専門調査会
- 2025年 5月 27日 第984回食品安全委員会（報告）
- 2025年 5月 28日 から6月26日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2025年 7月 16日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2025年 7月 22日 第992回食品安全委員会
（7月23日付で農林水産大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2024年7月1日から）

山本 茂貴 （委員長）
浅野 哲 （委員長代理 第一順位）
祖父江 友孝 （委員長代理 第二順位）
頭金 正博 （委員長代理 第三順位）
小島 登貴子
杉山 久仁子
松永 和紀

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2024年4月1日から）

石塚 真由美（座長*）	大山 和俊	平塚 真弘
小川 久美子（座長代理*）	熊本 隆之	内木 綾
石川 さと子	桑村 充	中西 剛
伊吹 裕子	齋藤 文代	山本 昌美
笛吹 達史	島田 美樹	*：2024年6月3日から

要 約

ケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ケトフィス）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるケトプロフェンは、人及び動物用医薬品として国内外で使用されており、食品安全委員会において、ADIが0.00065 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

ケトプロフェン及び代謝物である M1 を分析対象とし、牛に本製剤の臨床用量を投与した残留試験において、ケトプロフェンは、注射部位を除いて腎臓で最も高く、次いで脂肪、筋肉及び肝臓で比較的高値を示した。脂肪及び筋肉は最終投与 24 時間後以降、肝臓及び腎臓は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。M1 は腎臓で最も高く、次いで肝臓、脂肪、筋肉の順で高値を示したが、筋肉及び脂肪は最終投与から 24 時間後以降、肝臓及び腎臓は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。

本製剤の安全性試験では、本製剤の通常投与量における忍容性が示された。臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかったことから、本製剤の牛に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、ケトプロフェンである。本製剤 1 mL 中にケトプロフェンが 100 mg 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、牛（生後 13 月を超える雌の乳牛（食用に供するための搾乳がされなくなったものを除く）を除く）の呼吸器病における解熱である。(参照 1)

3. 用法・用量

1 日 1 回体重 1 kg 当たりケトプロフェンとして 3 mg を 1～3 日間皮下注射する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、可溶化剤、防腐剤、pH 調整剤及び溶剤が含まれている¹。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

ケトプロフェンは、1967 年にフランスのローヌプーラン社（現サノフィ社）で合成された非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であり、抗炎症、鎮痛及び解熱を効能・効果とする人用及び動物用医薬品として国内外で使用されている。日本ではケトプロフェンを有効成分とする動物用医薬品として、豚の細菌性肺炎における解熱を効能・効果とした注射剤「ディニタル」及び牛の発熱を伴う細菌性肺炎を対象としたケトプロフェンとツラスロマイシンの配合剤「ドラクシン KP」が承認されている。本製剤は、馬の呼吸器病における解熱を効能・効果として開発され、米国で 1990 年に「Ketofen」の製品名で承認を取得し、2021 年に牛の呼吸器病における解熱を効能・効果として承認を取得している。(参照 2)

今般、ゾエティス・ジャパン株式会社より本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産省から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

II. 安全性に係る知見の概要

代謝物の略称を別紙 1 に、検査値等略称を別紙 2 に示した。

1. 人に対する安全性

(1) 主剤

本製剤の主剤であるケトプロフェンは、人用及び動物用医薬品として国内外で使用されている。日本では、2023 年、食品安全委員会において、ADI として 0.00065 mg/kg 体重/日が設定されており、変更はない。(別添)

(2) 添加剤等

本製剤に使用されている溶剤は、「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方(平成 26 年 10 月 14 日委員会決定)」(以下「考え方」という。)に基づき、動物用ワクチンの添加剤として使用される限りにおいて、人への健康影響は無視できる程度と考えられると評価した添加剤である。

pH 調節剤、可溶化剤及び防腐剤は、「考え方」1. (2) 又は 3. (3) ② (イ) に該当する。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。(参照 3、4)

2. 残留試験

(1) 残留試験(牛)

牛(去勢牛及び非妊娠牛、入荷時: 8~14 か月齢、投与開始時 400~500 kg、雌雄各 2 又は 3 頭/群)に、ケトプロフェン注射剤を 3 日間反復皮下投与(ケトプロフェンとして 3 mg/kg 体重/日)する残留試験が実施された。最終投与終了時から 12、24、48、72、96 及び 120 時間後に動物をと殺し、採取した腎臓、肝臓、筋肉(背最長筋)、脂肪(腎周囲)、注射部位(中心部、周辺部)についてケトプロフェン及び M1 の組織中濃度を LC-MS/MS で測定(LOQ: 10 µg/kg)した。

結果を表 1 及び表 2 に示した。

ケトプロフェンの組織中濃度は、最終投与から 12 時間後において注射部位中心部で最も高く、次いで腎臓、注射部位周辺部、脂肪、筋肉、肝臓の順で高値を示した。脂肪及び筋肉は最終投与から 24 時間後以降、腎臓、肝臓及び注射部位周辺部は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。注射部位中心は雄で最終投与から 120 時間後においても残留がみられたが、雌は 96 時間後以降、LOQ 未満となった。

M1 の組織中濃度は、最終投与から 12 時間後において腎臓で最も高く、次いで肝臓、注射部位中心部、注射部位周辺部、脂肪、筋肉の順で高値を示した。脂肪、筋肉及び注射部位周辺部は最終投与から 24 時間後以降、腎臓、肝臓及び注射部位中心部は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。(参照 2、5)

表1 牛を用いた残留試験におけるケトプロフェンの組織中濃度 (µg/kg) ^a

投与後時間	腎臓	肝臓	筋肉	脂肪	注射部位 ^b	注射部位周囲
12	823	10.3	25.0	37.5	2400 95300	719
24	108	11.9	<LOQ	<LOQ	6990 4210	27.1
48	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	782 50.9	<LOQ
72	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	101 11.6	<LOQ
96	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	31.3 <LOQ	<LOQ
120	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	42.0 <LOQ	<LOQ

a : 4頭 (6頭) の最小二乗平均値 (<LOQは5 µg/kgとして算出)

b : 上段は雄、下段は雌の最小二乗平均値 (<LOQは5 µg/kgとして算出)

表2 牛を用いた残留試験におけるM1の組織中濃度 (µg/kg) ^a

投与後時間	腎臓	肝臓	筋肉	脂肪	注射部位	注射部位周囲
12	754	249	18.5	22.7	180	80.7
24	78.3	13.0	<LOQ	<LOQ	52.7	<LOQ
48	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
72	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
96	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
120	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : 4頭 (6頭) の最小二乗平均値 (<LOQは5 µg/kgとして算出)

3. 牛に対する安全性

(1) 安全性試験

① 安全性試験 (皮下、反復投与)

牛 (アンガス種、レッドアンガス種並びにヘレフォード種及びアンガス種の交雑種、約5~7か月齢、平均体重: 243.7 kg (雄)、244.9 kg (雌)、雌雄各4頭/群) に、本製剤の通常投与量、3倍量又は5倍量 (ケトプロフェンとして3、9又は15 mg/kg 体重/日) を1日1回、9日間、皮下に反復投与²する安全性試験が実施された。対照群には生理食塩液を投与した。一般状態観察、臨床観察、身体検査、注射部位観察、体重測定、摂餌量測定、摂水量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便潜血検査、剖

² 左・右頸部頭背側、左・右頸部尾背側、左・右頸部尾腹側、左・右頸部頭腹側及び左頸部中央の順で毎回異なる部位に投与

検及び病理組織学的検査³を実施した。(参照 2、6)

試験期間中に死亡はみられなかった。身体検査、体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査及び尿検査では、本製剤投与に関連する異常はみられなかった。一般状態観察において、3 倍量以上の投与群で鮮血便がみられた。注射部位の観察では、投与量に相関した腫脹がみられた。剖検では、通常投与量以上の投与群で、第四胃幽門粘膜異常、腎臓皮質に斑状の褪色並びに注射部位の変色、浮腫、質感異常(硬化)及び異常内容物(繊維状物質)がみられた。病理組織学的検査において、第四胃では3 倍量以上の投与群で幽門粘膜の限局性潰瘍(1 頭は腹膜炎を伴う)がみられ、全て中等度で慢性化がみられた。腎臓では全群で尿細管変性/再生性変化とそれに伴う尿細管拡張及び間質線維化/細胞浸潤の発現頻度の増加がみられた。注射部位では通常投与量以上の投与群で、浮腫、フィブリン沈着、混合性炎症(mixed inflammation)、出血、皮下脂肪組織の壊死、骨格筋の変性及び再生化、血管内フィブリン血栓、化膿性炎並びに線維増殖がみられた。血液生化学検査では、本製剤投与に関連した変化として Alb、Ca、ALP 及び TP の低値がみられ、申請者は、第四胃潰瘍に起因すると考察している。

以上の結果から、食品安全委員会は、本製剤の3 倍量又は5 倍量の9 日間(通常投与期間の3 倍)反復投与では第四胃潰瘍及びそれに起因する腹膜炎並びに腎病変の発現が懸念されたが、通常投与量では、第四胃潰瘍の発現はみられず腎臓の病変は軽微から軽度であり、忍容性は良好であると考えた。(参照 2、6)

② 注射部位忍容性試験

牛(アンガス種並びにアンガス種及びヘレフォード種の交雑種、体重:374~437 kg、雌雄各4 頭/群)に、本製剤(ケトプロフェンとして3 mg/kg 体重/日)を1 日1 回、3 日間反復皮下投与⁴する忍容性試験が実施された。対照群には生理食塩液を投与した。一般状態観察、臨床観察、注射部位観察及び体重測定を行い、投与開始7、14、28 又は42 日後に、各群の雌雄各1 頭を剖検し、全注射部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施した。(参照 2、7)

一般状態観察、臨床観察及び体重について本製剤投与に関連する変化はみられなかった。注射部位観察では、本製剤投与群において投与翌日から14 日後に腫脹がみられたが、投与21 日後では減少し、投与28 日後には消失した。硬結は投与翌日から長期にわたってみられた。それらに関連して剖検では、皮膚、皮下組織及び表在筋に変色がみられたが、変色部位の数及び体積は経時的に減少した。病理組織学的に軽微から高度の出血、フィブリン沈着、浮腫、血栓、脂肪壊死、混合性炎症(mixed cell inflammation)、肉芽腫性炎又は線維化が観察された。投与28 及び42 日後の所見には回復傾向がみられ、肉眼的変化や所見の体積変化の推移と一致していた。対照群では、注射部位の熱感、硬結又は腫脹は一過性で、剖検時に肉眼的変化はみられず、病理組織学的に観察された炎症性反応は概ね軽微であった。

³ 注射部位については肉眼的変化がみられた個体のみ実施

⁴ 左頸部頭側、右頸部頭側及び左頸部尾側の順で投与

以上の結果、本製剤の皮下投与は動物の一般状態に有害影響を及ぼさず、注射部位の炎症性反応は回復性であることが示されたことから、食品安全委員会は、本製剤の常用量を3日間反復皮下投与する場合、牛に対する安全性に問題はないと考えた。(参照2、7)

(2) 臨床試験

牛の呼吸器病に伴う発熱に対する本製剤の有効性及び安全性を検討するため、米国内4施設において、発熱並びに中等度以上の呼吸促拍及び抑鬱を伴う牛(英国系並びに英国系及びヨーロッパ大陸系の肉用交雑種、約5~8か月齢、体重:136.5~347.5 kg、雌雄、25~26頭/群/施設、総計202頭)を用いて、被験薬群には、本製剤(ケトプロフェンとして3 mg/kg 体重)を、対照薬群には0.9%生理食塩液を頸部皮下に単回投与する臨床試験が実施された。投与6時間後まで一般状態観察及び有害事象観察を行い、投与後6時間に呼吸及び活力のスコアリング⁵並びに直腸温測定を実施した。

対照薬群及び被験薬群とも、一般状態の異常及び有害事象の発現はみられなかったことから、食品安全委員会は、本製剤の臨床使用における安全性に問題はないと考えた。(参照2、8)

⁵ 呼吸:0(正常)~3(重度の呼吸促拍)、活力:0(正常)~4(瀕死)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるケトプロフェンは、人及び動物用医薬品として国内外で使用されており、日本では0.00065 mg/kg 体重/日のADIが設定されている。

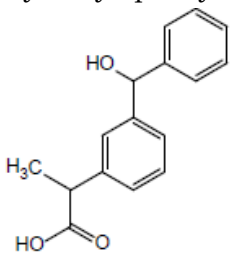
本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

ケトプロフェン及び代謝物であるM1を分析対象とし、牛に本製剤の臨床用量を投与した残留試験において、ケトプロフェンは、注射部位を除いて腎臓で最も高く、次いで脂肪、筋肉及び肝臓で比較的高値を示した。脂肪及び筋肉は最終投与24時間後以降、肝臓及び腎臓は48時間後以降、LOQ未満となった。M1は腎臓で最も高く、次いで肝臓、脂肪、筋肉の順で高値を示したが、筋肉及び脂肪は最終投与から24時間後以降、肝臓及び腎臓は48時間後以降、LOQ未満となった。

本製剤の安全性試験では、本製剤の通常投与量における忍容性が示された。臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかったことから、本製剤の牛に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

〈別紙 1 : 代謝物/分解物略称〉

略称	化学名/構造式
M1	<p>2-(3-(hydroxyl (phenyl) methyl) phenyl) propionic acid</p> 

〈別紙 2 : 検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	acceptable daily intake : 許容一日摂取量
Alb	albumin : アルブミン
ALP	alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
Ca	calcium : カルシウム
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOQ	limit of quantification : 定量限界
TP	total protein : 総タンパク質

〈参照〉

1. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ケトフィス」(非公表)
2. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料の概要「ケトフィス」(非公表)
3. 食品安全委員会 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方(平成26年10月14日食品安全委員会決定)
4. 食品安全委員会 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果 令和6年12月4日現在
5. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料15-2(非公表)
6. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料9-1(非公表)
7. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料9-2(非公表)
8. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料14-1(非公表)

別添

動物用医薬品評価書

ケトプロフェン

(第4版)

令和7年(2025年)5月

食品安全委員会

目次

	頁
〈審議の経緯〉	4
〈食品安全委員会委員名簿〉	5
〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉	6
〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉	7
〈第 262 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉	7
〈第 264 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉	7
要約	8
I. 評価対象動物用医薬品の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 使用目的及び使用状況等	9
II. 安全性に係る知見の概要	11
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）	11
(1) 薬物動態試験（豚）	11
(2) 薬物動態試験（牛）	12
(3) 薬物動態試験（牛、筋肉内又は皮下投与）	14
(4) 薬物動態試験（牛、皮下投与）	15
(5) 薬物動態試験（牛、皮下投与）	16
(6) 薬物動態試験（ラット、経口投与①）	21
(7) 薬物動態試験（ラット、経口投与②）	23
(8) 薬物動態試験（ラット、筋肉内投与及び皮下投与）	24
(9) 薬物動態試験（ラット）	26
(10) 薬物動態試験（ラット、経口投与③）	27
(11) 薬物動態試験（ラット、経口投与④）	27
(12) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑤） <参考資料>	27
(13) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑥）	27
(14) 薬物動態試験（ラット、混餌投与）	28
(15) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑦）	29
(16) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑧）	30
(17) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑨）	31
(18) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑩）	33
(19) 薬物動態試験（ウサギ、経口投与）	34
(20) 薬物動態試験（ラット、豚及び牛）	34
(21) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚）	35

(22) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル、皮下投与及び筋肉内投与)	35
(23) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト)	35
(24) 薬物動態試験 (イヌ、経口投与)	35
(25) 薬物動態試験 (イヌ、静脈内投与及び経口投与)	35
(26) 薬物動態試験 (サル、静脈内投与及び経口投与)	36
(27) 薬物動態試験 (サル、経口投与)	36
(28) 薬物動態試験 (馬、静脈内投与)	38
(29) 肝ミクロソーム代謝試験 (ラット、牛)	39
2. 残留試験	41
(1) 残留試験 (牛)	41
(2) 残留試験 (豚)	42
3. 遺伝毒性試験	44
4. 急性毒性試験	46
(1) 急性毒性試験 (マウス及びラット)	46
(2) 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ)	46
5. 亜急性毒性試験	47
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)	47
(2) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)	47
(3) 30日間亜急性毒性試験 (ラット)	48
(4) 5週間亜急性毒性試験 (ラット)	49
(5) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット)	50
(6) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	50
(7) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)	51
(8) 4週間亜急性毒性試験 (イヌ、筋肉内投与) <参考資料>	52
(9) 5週間亜急性毒性試験 (イヌ)	52
(10) 3か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	53
(11) 13週間亜急性毒性試験 (サル)	53
(12) 6週間亜急性毒性試験 (ヒヒ)	54
6. 慢性毒性及び発がん性試験	55
(1) 105週間発がん性試験 (マウス)	55
(2) 78週間慢性毒性試験 (ラット)	55
(3) 91週間発がん性試験 (ラット)	56
(4) 104週間発がん性試験 (ラット)	56
(5) 52週間慢性毒性試験 (ヒヒ) <参考資料>	57
7. 生殖発生毒性試験	58
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット)	58
(2) 周産期投与試験 (ラット)	59
(3) 周産期 (分娩期休薬) 投与試験 (ラット)	60
(4) 2世代繁殖試験 (ラット)	61

(5) 器官形成期投与試験（ラット、筋肉内投与）〈参考資料〉	63
(6) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）	64
(7) 発生毒性試験（マウス）	64
(8) 発生毒性試験（ラット）	65
(9) 発生毒性試験（ラット）	66
(10) 発生毒性試験（ウサギ）	67
(11) 発生毒性試験（アカゲザル） 〈参考資料〉	68
8. その他	68
(1) 忍容性試験	68
(2) 薬理学的作用	68
(3) ヒトにおける知見	70
(4) 微生物学的特性	70
III. 国際機関等における評価	71
1. EMA の評価（1995 年、1996 年及び 2020 年）	71
2. FDA の評価（2021 年）	71
3. APVMA の評価（2001 年）	71
IV. 用量反応評価（BMD 法の適用）	73
V. 食品健康影響評価	76
〈別紙 1：代謝物/分解物略称〉	86
〈別紙 2：検査値等略称〉	87
〈参照〉	89

〈審議の経緯〉

第1版関係：残留基準の設定（2項諮問）

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
- 2007年 3月 5日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305031号）、関係資料の接受（参照2～5）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 3月 17日 第10回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
- 2009年 5月 15日 第109回動物用医薬品専門調査会
- 2009年 6月 18日 第290回食品安全委員会（報告）
- 2009年 6月 18日 から7月17日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2009年 9月 29日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 10月 1日 第303回食品安全委員会
（同日付で厚生労働大臣に通知）

第2版関係：残留基準の設定（1項諮問）

- 2014年 9月 8日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0908第1号）、関係資料の接受（参照6～16）
- 2014年 9月 16日 第530回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 10月 31日 第171回動物用医薬品専門調査会
- 2014年 12月 11日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 12月 16日 第542回食品安全委員会（報告）
（2015年1月27日付で厚生労働大臣に通知）

第3版関係：承認申請

- 2022年 12月 7日 農林水産大臣より動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（4消安第4726号）、関係資料の接受
- 2022年 12月 13日 第882回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 4月 21日 第262回動物用医薬品専門調査会
ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンKP）に係る評価要請に伴い、動物用医薬品ケトプロフェンについて審議
- 2023年 6月 16日 第264回動物用医薬品専門調査会
- 2023年 7月 31日 第265回動物用医薬品専門調査会
- 2023年 9月 19日 第913回食品安全委員会（報告）
- 2023年 9月 20日 から10月19日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2023年 10月 25日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2023年 10月 31日 第918回食品安全委員会（報告）

(11月1日付で厚生労働大臣に通知)

第4版関係：承認申請

2025年 1月 8日 農林水産大臣より動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（6消安第5643号）、関係資料の接受
2025年 1月 14日 第968回食品安全委員会（要請事項説明）
2025年 3月 24日 第278回動物用医薬品専門調査会
ケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ケトフィス）に係る評価要請に伴い、動物用医薬品ケトプロフェンについて審議
2025年 5月 21日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2025年 5月 27日 第984回食品安全委員会（報告）
(5月28日付で内閣総理大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

第1版関係

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

(2011年1月6日まで)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

第2版関係

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 洌子
村田 容常

第3版関係

(2024年6月30日まで)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹 (委員長代理 第二順位)
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

第4版関係

(2024年7月1日から)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
祖父江 友孝 (委員長代理 第二順位)
頭金 正博 (委員長代理 第三順位)
小島 登貴子
杉山 久仁子
松永 和紀

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

第1版関係

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	戸塚 恭一
井上 松久 (座長代理)	下位 香代子	中村 政幸
青木 宙	津田 修治	能美 健彦
今井 俊夫	寺岡 宏樹	山崎 浩史
今田 由美子	寺本 昭二	吉田 緑
江馬 眞	頭金 正博	

第2版関係

(2015年9月30日まで)

山手 丈至 (座長)	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川 整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	

第3版関係

(2023年9月30日まで)

青山 博昭 (座長)	桑村 充	内木 綾
石塚 真由美 (座長代理)	島田 章則	中西 剛
青木 博史	島田 美樹	宮田 昌明
稲見 圭子	須永 藤子	山本 昌美
伊吹 裕子	寺岡 宏樹	

(2024年3月31日まで)

石塚 真由美 (座長)	大山 和俊	平塚 真弘
小川 久美子 (座長代理)	熊本 隆之	内木 綾
石川 さと子	桑村 充	中西 剛
伊吹 裕子	齋藤 文代	山本 昌美
笛吹 達史	島田 美樹	

第4版関係

(2024年4月1日から)

石塚 真由美 (座長*)	大山 和俊	平塚 真弘
小川 久美子 (座長代理*)	熊本 隆之	内木 綾
石川 さと子	桑村 充	中西 剛

伊吹 裕子
笛吹 達史

齋藤 文代
島田 美樹

山本 昌美
* : 2024年6月3日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	津田 修治	能美 健彦
井上 松久 (座長代理)	寺本 昭二	
今井 俊夫	頭金 正博	

〈第 262 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉

広瀬 明彦 (一般財団法人化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所技術顧問)

〈第 264 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉

広瀬 明彦 (一般財団法人化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所技術顧問)

要 約

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) である「ケトプロフェン」(CAS No. 22071-15-4) について、各種毒性試験等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、薬物動態 (牛) の試験成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (牛、豚、馬、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル)、残留 (牛及び豚)、遺伝毒性、急性毒性、亜急性毒性 (ラット、イヌ、サル及びヒヒ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ) 等の試験成績である。

ケトプロフェンを牛に投与した薬物動態試験の結果、速やかにケトプロフェンは吸収され、尿中に主に排泄された。また、総放射性残留物 (TRR) は脂肪を除いた全ての組織で経時的に減少を示し、いずれの臓器でも最終投与 10 時間後には総投与放射能 (TAR) の 1%未満となった。

ケトプロフェンを牛に投与した代謝試験の結果、可食部組織中で最も多くみられた化合物はケトプロフェンと M1 であり、残留試験の結果、ケトプロフェン及び M1 は注射部位を除く可食部組織中から 48 時間後には LOQ 未満となった。また、ラット及び牛の肝ミクロソームを用いたケトプロフェンの *in vitro* 比較代謝試験の結果、ラットと牛共にケトプロフェンに加えて 4 種の同じ代謝物が生成された。このことから、人が食する可能性がある牛のケトプロフェン代謝物は、各種毒性試験においてラットにケトプロフェンを投与した際に体内で生成される代謝物と同様であることが示唆された。

各種毒性試験結果から、ケトプロフェン投与による主な毒性所見は、胃腸管の炎症性変化及びびらん/潰瘍、腎乳頭壊死並びに妊娠期間延長であった。また、発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

毒性学的試験において得られた最も低い最小毒性量 (LOAEL) は、ラットを用いた二世代繁殖毒性試験の 0.1 mg/kg 体重/日であった。NOAEL を得ることができないこと等から、従来の NOAEL を用いる方法に代わりうる BMD 法を適用し、BMDL₁₀ である 0.065 mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI 設定の POD とすることとした。

毒性学的一日摂取許容量 (ADI) の設定に当たっては、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI を 0.00065 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

一方、ケトプロフェンの薬理学的活性から導き出された NOAEL は、ウサギにおける血小板凝集阻害における 0.1 mg/kg 体重と考えられた。同様に安全係数 100 を適用し、薬理学的 ADI を、0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

毒性学的 ADI (0.00065 mg/kg 体重/日) は、薬理学的 ADI (0.001 mg/kg 体重/日) に比べ低い値であることから、ケトプロフェンの ADI を 0.00065 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗炎症薬

2. 有効成分の一般名

和名：ケトプロフェン

英名：Ketoprofen

3. 化学名

IUPAC

2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid

CAS (No.22071-15-4)

和名：2- (3-ベンゾイルフェニル) プロピオン酸

英名：2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid

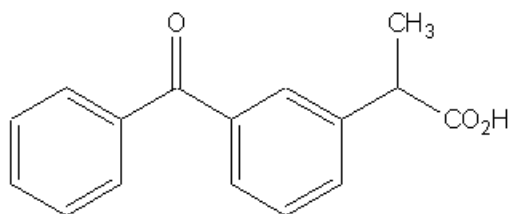
4. 分子式

$C_{16}H_{14}O_3$

5. 分子量

254.28

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

ケトプロフェンは、アリアルプロピオン酸系の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) である。ラセミ混合物であるが、S (+)体の方がR (-)体より薬理的な活性を有する。

日本では、ケトプロフェンを有効成分とする動物用医薬品は、豚の細菌性肺炎における解熱を効果効果とした注射剤、発熱を伴う牛の細菌性肺炎を適応症とした抗菌性物質との配合注射剤の他、イヌ及びネコ用の消炎剤が承認されている。

海外では、牛、馬、豚、イヌ及びネコにおける骨、関節及び骨格筋等の鎮痛剤、解熱剤及び抗炎症剤として使用されている。

国内外で、人用医薬品としても用いられ、腰痛症、変形性関節症等の鎮痛・消炎治療に、貼付剤、ゲル剤及び坐剤として使用されている。(参照 1~4)

第4版改訂に際して、ゾエティス・ジャパン株式会社から農林水産省へ、ケトプロフ

エンを有効成分とする牛の注射剤（ケトフィス）について製造販売承認申請がなされたことに伴い、同省から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

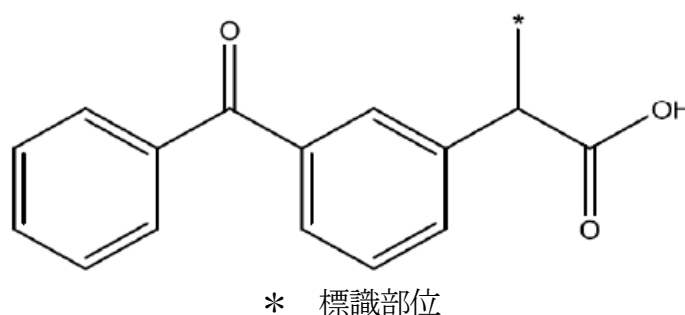
II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、欧州医薬品庁 (EMA) 評価書¹、豪州政府提出資料、米国食品医薬品庁 (FDA) 評価書、動物用医薬品製造販売承認申請書の添付資料等を基に、毒性等に関する主な知見を整理した。

代謝物/分解物の略称及び推定構造式を別紙 1 に、検査値等略称を別紙 2 に示した。

薬物動態試験 [II. 1. (5) ~ (8)、(29)] は、ケトプロフェンのメチル基を ¹⁴C で標識したもの (以下、「¹⁴C-ケトプロフェン」という。標識位置は図 1 を参照。) を用いて実施された。

図 1 「¹⁴C-ケトプロフェン」の標識位置



1. 薬物動態試験 (吸収、分布、代謝、排泄)

(1) 薬物動態試験 (豚)

① 放射性ケトプロフェン

a. 豚を用いた ¹⁴C 標識ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。血漿 C_{max} は投与 30 分後に、12.74 ± 2.50 µg eq/mL が観察された。24 時間後には、0.07 ± 0.01 µg eq/mL に低下した。その後は痕跡量しか検出されなかった。血漿放射活性の約 84% はケトプロフェンで、7% が M1 であった。残る放射活性は、放射活性の 8% に相当する同定できない極性化合物によるものであった。(参照 3)

b. 豚を用いた ¹⁴C 標識ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) によるマスバランス試験が実施された。投与された総放射活性の 72% は 96 時間以内に尿中に排泄され、その大部分は 24 時間以内に排泄された。糞中には 20% であった。尿中では、放射活性の約 30% が M1、約 12% がケトプロフェン、約 45% が極性化合物であった。(参照 3)

c. 豚を用いた ¹⁴C 標識ケトプロフェンの筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) による消失試験が実施された。投与 3 時間後の放射活性濃度は、腎臓 (11.63 µg eq/g)、肝臓 (3.02 µg eq/g)、投与部位 (12.40 µg eq/g)、皮膚+脂肪 (約 1 µg eq/g) 及び筋肉 (約 0.5 µg eq/g) であった。投与 24 時間後には、腎臓で 2.07 µg eq/g、肝臓で 0.24 µg eq/g に低下していた。他の可食組織では、定量限界 (LOQ) に近い濃度であり、筋肉及び皮膚+脂肪

¹ EMEA 評価書 (1995 年及び 1996 年) 及び EMA 評価書 (2020 年)

で、それぞれ、0.03 及び 0.09 $\mu\text{g eq/g}$ であった。投与 96 時間後では、放射活性濃度は腎臓 (0.82 $\mu\text{g eq/g}$) 及び肝臓 (0.07 $\mu\text{g eq/g}$) でのみ検出された。(参照 3)

- d. ^{14}C 標識ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験におけるケトプロフェン及び M1 の総残留物に対する比率は、投与 3 時間後の試料でのみ評価できた。ケトプロフェン/総残留物比率は、腎臓 31.5%、肝臓 0.3%、脂肪 72%、投与部位 94%で、M1/総残留物比率は、腎臓 29%、肝臓 78%、脂肪 10%、投与部位 3%であった。(参照 3)

② 非放射性ケトプロフェン

- a. 豚を用いたケトプロフェンの単回静脈内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。ケトプロフェンの分布は狭く、定常状態における分布容積 (V_{dss}) は低かった (0.17 \pm 0.02 L/kg)。平均滞留時間 (MRT) は、2.32 \pm 0.41 時間であった。(参照 3)
- b. 豚 (ランドレース種、雌雄各 3 頭) を用いたケトプロフェン製剤の単回経口、筋肉内又は静脈内投与 (ケトプロフェンとして 3 mg/kg 体重) による薬物動態試験 (クロスオーバー試験) が実施された。経時的に血漿中濃度を HPLC (LOQ: 0.025 $\mu\text{g/mL}$) により測定した。
- 各投与経路における薬物動態パラメータを表 1 に示した。経口及び筋肉内投与におけるケトプロフェンのバイオアベイラビリティは高かった。(参照 6)

表 1 豚におけるケトプロフェン製剤の薬物動態パラメータ

投与経路	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	MRT (h)	V_{d} (L/kg)	CL (L/kg \cdot h)	バイオア ベイラビ リティ (%)
経口 (液剤)	1.00	10.57	2.98	40.66	5.63	0.28	0.064	83.64
経口 (散剤)	1.72	5.36	2.99	36.06	5.41	0.27	0.064	75.61
筋肉内	0.75	12.93	1.93	46.21	3.14	0.17	0.064	95.92
静脈内			1.98	47.84	2.36	0.18	0.064	

(2) 薬物動態試験 (牛)

① 放射性ケトプロフェン

- a. 牛では、筋肉内投与後、速やかに吸収される ($T_{1/2 \text{ ka}}=0.15\sim 0.25$ 時間)。バイオアベイラビリティは、85~100%の範囲であった。(参照 2、4)
- b. 牛を用いて ^{14}C 標識ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。総残留量に対するケトプロフェンの割合は、筋肉 56%、脂肪 35%、肝臓 2% 及び腎臓 56%であった。投与部位は 85%近かった。(参照 2、4)
- c. 牛を用いて ^{14}C 標識ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施

された。96 時間後の投与部位には痕跡量しか検出されなかった。3 日間の連続投与 (3 mg/kg 体重/日) では、最終投与 24 時間後にケトプロフェン及び M1 は腎臓のみから検出された (ケトプロフェンとして $0.19 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$ 、M1 として $0.24 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$)。他の組織では、検出限界 (LOD) (ケトプロフェン: $0.025 \mu\text{g/g}$ 、M1: $0.05 \mu\text{g/g}$) 未満、又は LOQ (ケトプロフェン: $0.05 \mu\text{g/g}$ 、M1: $0.1 \mu\text{g/g}$) 未満であった。3 回目の投与部位では、ケトプロフェンのみが検出され、平均濃度は $1.51 \pm 1.68 \mu\text{g/g}$ であった。(参照 2、4)

- d. 子牛 (雄 3 頭、46~52 kg) を用いて ^{14}C 標識ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重、右臀部) 試験が実施された。血漿中放射活性は、投与約 1 時間後に最大となり、その後急速に低下し 55 時間後には無視し得るほどになった。ケトプロフェンの血漿 C_{max} は $8.79 \pm 1.42 \mu\text{g eq/mL}$ 、 T_{max} は投与約 45 分後、M1 の血漿 C_{max} は $3.87 \pm 0.71 \mu\text{g eq/mL}$ 、 T_{max} は投与 3 時間後であった。投与 28 時間後には、血漿ケトプロフェン及び M1 濃度は LOQ ($0.05 \mu\text{g eq/mL}$) 未満であった。ケトプロフェン及び M1 の $T_{1/2}$ は、それぞれ投与 1.8 及び 2 時間後であった。

投与量のほとんどは、投与 96 時間後までに排泄された (尿中 90%、糞中 10%)。尿中放射活性は M1 が 90~93% で、ケトプロフェンは僅か 1% であった。他の化合物は、ケトプロフェンのグルクロン酸抱合体エステル (2~4%) とケトプロフェンの 3 位の水酸化体及び 4 位の水酸化体 (0.5~2.7%) であった。組織及び器官試料では、対照試料 (LOD $0.05 \mu\text{g eq/mL}$) を上回る放射活性はなかった。投与部位の筋肉では少量の放射活性が検出された ($1.05 \sim 12.3 \mu\text{g eq/mL}$)。 (参照 2、4)

- e. ^{14}C 標識ケトプロフェンの牛血漿タンパク質への結合が調べられた。ケトプロフェン及び血漿タンパク質の平衡は迅速で約 40 分で達した。結合物は $0.1 \sim 10 \text{ mg/mL}$ の濃度範囲で非平衡メカニズムにより血漿タンパク質に強く結合 (97%) した。(参照 2、4)

② 非放射性ケトプロフェン

- a. 子牛 (雄 6 頭、4 週齢、50~63 kg) を用いてケトプロフェンのクロスオーバー投与 [初回は静脈内投与 (3 mg/kg 体重、頸静脈)、2 回目は 1 週間後に筋肉内投与 (3 mg/kg 体重、臀部)] 試験が実施された。静脈内投与では、迅速に消失し、消失 $T_{1/2\beta}$ は 2.7 ± 0.42 時間であった。全身クリアランス ($CL\beta$) は $0.059 \pm 0.006 \text{ L/kg/時間}$ であった。筋肉内投与では、 T_{max} は 0.65 ± 0.14 時間後、 C_{max} は $11.10 \pm 1.12 \mu\text{g/mL}$ であった。 $T_{1/2}$ は 2.7 ± 0.19 時間で、速やかに吸収排泄された。バイオアベイラビリティは $102.7 \pm 7.6\%$ であった。(参照 4)
- b. 子牛 (雄 1 頭、2 週齢、44.5 kg) を用いてケトプロフェンの筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。血漿ケトプロフェンの C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ、 $10.15 \mu\text{g/mL}$ 及び投与 0.53 時間後であった。 $T_{1/2}$ は 2.77 時間で、M1 の $T_{1/2}$ は 3.94 時間であった。24 時間後、投与量の 83.4% が尿中に排泄された。尿中の代謝物のうち M1 は

94.3%でケトプロフェンは5.7%であった。(参照4)

- c. 子牛(雄6頭、7週齢、67~87kg)を用いてケトプロフェンの3日間筋肉内投与(3mg/kg体重/日)試験が実施された。ケトプロフェンの血漿中動態について1コンパートメントモデルに基づく二つの指数項からなる式を用いて解析した。3日間のケトプロフェン T_{max} は投与1、0.5及び1時間後であった。M1の T_{max} は、3回の投与それぞれ4、2及び4時間後であった。投与24時間後におけるケトプロフェンの血漿中濃度は、各投与につきLOD未満であったが、代謝物では、初回投与は0.15 µg/mL、2回目及び3回目は0.1 µg/mL未満であった。ケトプロフェンの $T_{1/2}$ は 2.79 ± 0.33 時間、絶対的バイオアベイラビリティは $90 \pm 4\%$ であった。相当するAUC値から計算するとM1/ケトプロフェン比は 0.43 ± 0.11 であった。(参照4)
- d. 子牛(10頭、約3週齢、37~50kg)を用いてケトプロフェンの3日間筋肉内投与(3mg/kg体重/日)試験が実施された。血漿ケトプロフェン T_{max} は各投与0.5~1時間後、代謝物は4時間後であった。投与7時間後以降では、血漿M1濃度はケトプロフェンを上回った。投与4及び10日後の組織・器官の全試料では、ケトプロフェン濃度及び代謝物濃度はLOD(0.025及び0.05 µg/g)未満であった。(参照4)
- e. 乳牛(8頭)を用いたケトプロフェンの3日間筋肉内投与(3mg/kg体重/日)試験が実施された。血漿ケトプロフェン $T_{1/2}$ は、3回の投与において 2.55 ± 0.69 時間であった。繰り返し投与の動態は、単回投与から予想されるものであった。M1及びケトプロフェンの血漿中濃度のAUC値の比較から、両者の比は 0.38 ± 0.04 であった。ケトプロフェン及びM1の乳汁中濃度は、全ての採取時でLOD(0.025 µg/mL)未満であった。(参照4)

(3) 薬物動態試験(牛、筋肉内又は皮下投与)

牛(ホルスタイン種、29又は30日齢、体重:43.5~62.0kg、雄7頭/群)に、ケトプロフェン製剤(ケトプロフェンとして3mg/kg体重)を筋肉内又は皮下に単回投与²する2群×2期クロスオーバー試験が実施された。投与20分、40分、1、1.5、2、4、6、8及び24時間後に採血を行い、ケトプロフェンの血漿中濃度をLC-MS/MSで測定(LOQ:1ng/mL)した。

結果を表2に示した。

T_{max} は0.8~1.5時間、 $T_{1/2}$ は約3時間であり、投与後のケトプロフェンは速やかに吸収、排泄されることが確認された。筋肉内投与における C_{max} は皮下投与と比較して高かった。 $AUC_{0-t(last)}$ は両投与経路とも概ね同等であった。(参照43、44)

表2 ケトプロフェン製剤の単回筋肉内又は皮下投与におけるケトプロフェンの薬物動態パラメータ^a

² 1回目は左側頸部に、2回目は右側頸部に投与した。

投与経路	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t(last)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)
筋肉内	14.4 (12.9-16.0)	0.810 (0.660-0.960)	68.5 (62.6-75.0)	68.8 (62.8-75.4)	2.91 (2.70-3.13)
皮下	9.40 (8.44-10.5)	1.54 (1.27-1.80)	67.4 (61.6-73.7)	67.7 (61.8-74.2)	3.03 (2.81-3.25)

注) LOQ 未満の分析値は LOQ の 1/2 として算出

a : 14 頭の最小二乗平均値 (括弧内は 90%信頼区間)

(4) 薬物動態試験 (牛、皮下投与)

牛 (アングス種、レッドアングス種又はヘレフォード種並びにそれらの交雑種、約 5 ~7 か月齢、平均体重 : 243.7 kg (雄)、244.9 kg (雌)、雌雄各 4 頭/群) に、ケトプロフェン製剤の通常投与量、3 倍量又は 5 倍量 (ケトプロフェンとして 3、9 又は 15 mg/kg 体重) を 1 日 1 回、9 日間、頸部皮下に反復投与³する薬物動態試験が実施された。投与 1 及び 9 日目の投与前、投与 45 分後、6 及び 24 時間後並びに投与 3、5 及び 7 日目の投与 24 時間後に採血を実施し、ケトプロフェンの血漿中濃度を LC-MS/MS で測定 (LOQ : 10 ng/mL) した。

結果を表 3 に示した。

初回投与における T_{max} は概ね投与 45 分後を示し、ケトプロフェンの速やかな吸収が示唆された。C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は通常投与量から 5 倍量まで用量比例性に増加した。いずれの投与量においても反復投与による蓄積性はみられず、初回投与で定常状態に達することが示された。(参照 43、45)

表 3 ケトプロフェン製剤の反復皮下投与における
ケトプロフェンの薬物動態パラメータ a

	性別	投与日	ケトプロフェン投与量 (mg/kg 体重/日)		
			3	9	15
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	雄	1	2.64 (2.19-3.17)	7.35 (4.76-11.3)	12.5 (9.84-16.0)
		9	3.57 (2.96-4.29)	7.97 (5.16-12.3)	14.6 (11.5-18.6)
	雌	1	2.67 (2.22-3.21)	8.69 (5.62-13.4)	9.82 (7.71-12.5)
		9	2.24 (1.86-2.70)	12.3 (7.93-18.9)	17.0 (13.3-21.6)
T _{max} (hr)	雌雄	1	0.75 (0-1.6)	2.10 (1.2-2.9)	2.70 (1.9-3.6)
		9	0.75 (0-1.6)	0.75 (0.0-1.6)	0.75 (0.0-1.6)
AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	雌雄	1	23.7 (21.1-26.7)	85.3 (75.8-96.0)	131 (116-147)
		9	25.1 (22.3-28.3)	83.4 (74.1-93.8)	129 (114-145)
C _{τ} ($\mu\text{g/mL}$)	雌雄	1	0.0181 (0.0115-0.0284)	0.0609 (0.0388-0.0956)	0.125 (0.0799-0.197)

³ 左・右頸部頭背側、左・右頸部尾背側、左・右頸部尾腹側、左・右頸部頭腹側及び左頸部中央の順で毎回異なる部位に投与

	3	0.0174 (0.0119-0.0253)	0.0813 (0.0558-0.118)	0.158 (0.109-0.230)
	5	0.0174 (0.0123-0.0247)	0.0950 (0.0671-0.135)	0.166 (0.117-0.235)
	7	0.0208 (0.0168-0.0258)	0.0729 (0.0588~0.0904)	0.159 (0.128~0.197)
	9	0.0206 (0.0157-0.0271)	0.1230 (0.0938~0.162)	0.212 (0.161~0.279)

注) LOQ 未満の分析値は LOQ の 1/2 として算出

a : 雌雄計 8 頭 (C_{max} のみ雌雄それぞれ 4 頭) の最小二乗平均値 (括弧内は 90%信頼区間)

(5) 薬物動態試験 (牛、皮下投与)

牛 (シンメンタール種、アバディンアンガス種、リムーザン種、シャロレー種又はルイグ種、7~16 か月齢、投与時体重 : 250~400 kg、雌雄、3 頭/群) に、[¹⁴C]-ケトプロフェン (7.37 μCi/mg、純度 : 99.3%) を頸部皮下に 3 日間反復投与 (3 mg/kg 体重/日) した。初回投与から 24 時間間隔で投与 9 日後までの尿及び糞を 3 頭から採取⁴し、最終投与終了後、各時点 (最終投与 10、24、48、72⁵、96、168、240、336 及び 432 時間後) で 3 頭をと殺して、肝臓、腎臓、心臓、肺、胆汁、筋肉 (腰部)、腎周囲脂肪、小腸、注射部位及び注射部位周囲を採取し、各排泄物の放射能及び各組織中のケトプロフェン及び M1 の濃度を液体シンチレーションカウンター (LSC) 及び液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) で測定 (LOQ : 10 μg/kg) した。(参照 27、28)

① 分布及び排泄

表 4~表 7 に示した。

投与期間中の尿中%TAR は一日あたり約 30%を示し、以降は 1%未満に減少したが、初回投与 9 日後までの%TAR は 92.7%であった。糞は尿と比較して低値を示し、投与期間中は 2~3%、初回投与 9 日後までの%TAR は 10.1%であった。ケトプロフェンは投与後速やかに尿中に排泄されることから、主要排泄経路であることが示された。

TRR は、脂肪を除く全ての組織で最終投与から 432 時間後まで経時的減少を示した。放射能は、投与 10 時間後において、注射部位を除いて胆汁で最も高く、次いで腎臓、肝臓、小腸及び肺の順に高く検出され、筋肉は全時点において最も低値であった。

ケトプロフェンは、最終投与 10 時間後では測定試料組織のいずれでも LOQ を超える残留がみられたが、肝臓及び筋肉 (腰部) では 24 時間後、腎周囲脂肪では 48 時間後、腎臓及び注射部位では 168 時間後に全ての測定試料が LOQ 未満となった。M1 は、最終投与 10 時間後では測定試料組織のいずれでも LOQ を超える残留がみられたが、筋肉 (腰部) では 24 時間後、腎周囲脂肪及び肺では 48 時間後、肝臓では 72 時間後、注射部位では 96 時間後、腎臓では 168 時間後に全ての測定試料で LOQ 未満となった。

⁴ 初回投与から 9 日後については尿/糞の他、ケージ水洗時にプールした洗浄液も測定試料とした。

⁵ 最終投与 72 時間後の採取試料は室温に約 18 時間放置されたのち凍結保存された。

全般的に各臓器の%TARは低く、いずれも最終投与10時間後では1%未満、48時間後では0.01%未満となった。

表4 牛を用いた¹⁴C-ケトプロフェンの3日間反復皮下投与における排泄物中の放射能^a

初回投与後日数	放射能濃度 (μg·eq/kg)		%TAR			
	尿	糞	尿	糞	ケージ洗浄液	合計
1	208326	7905	29.143	3.069	-	32.212
2	177249	6452	30.377	2.463	-	32.840
3	133548	6148	32.067	2.332	-	34.399
4	3198	1039	0.765	0.368	-	1.133
5	561	410	0.120	0.138	-	0.258
6	331	220	0.066	0.097	-	0.163
7	284	213	0.060	0.094	-	0.154
8	293	163	0.055	0.069	-	0.124
9	253	2268	0.047	1.514	0.331	1.898
計			92.700	10.144	0.331	103.175

a: 3頭 (雄/雌: 1/2頭) の平均値

表5 牛を用いた¹⁴C-ケトプロフェンの3日間反復皮下投与における組織中TRR (μg·eq/kg)^a

投与終了後時間	肝臓	腎臓	筋肉	腎周囲脂肪	心臓	肺	小腸	胆汁	注射部位	注射部位(周囲)
10	762	3323	67	270	208	379	357	6078	47658	10412
24	159	767	10	49	33	104	62	726	2226	339
48	71	132	3	54	10	53	22	67	177	25
72	62	91	3	16	7	34	15	49	238	15
96	64	75	2	17	9	22	10	17	177	14
168	44	56	2	25	5	12	6	7	168	6
240	26	31	2	56	4	13	6	7	70	22
336	25	35	1	18	5	10	5	3	66	3
432	17	20	2	10	3	6	3	3	56	13

a: 3頭 (雄/雌: 2/1頭又は1/2頭) の平均値

表6 牛を用いた¹⁴C-ケトプロフェンの3日間反復皮下投与におけるケトプロフェン及びM1の組織中濃度^a

対象組織	投与終了後時間	TRR (μg·eq/kg)	ケトプロフェン (μg/kg)	M1 (μg/kg)

肝臓	10	762	38.4	274
	24	159	<LOQ	37.8
	48	70.5	<LOQ	10.9
	72 ^c	62.1	<LOQ	<LOQ
腎臓	10	3323	2087	1230
	24	767	215	671
	48	132	31.4	22.5
	72 ^c	91.4	10.8 ^b	12.7 ^b
	96	74.5	11.2 ^b	10.0 ^b
	168	56.4	<LOQ	<LOQ
筋肉	10	66.9	34.7	17.0
	24	10.0	<LOQ	<LOQ
脂肪	10	270	144	60.5
	24	49.3	11.5 ^b	12.1 ^b
	48	53.6	<LOQ	<LOQ
注射部位	10	47658	46500	73.6
	24	2226	1520	27.3
	48	177	28.9	17.0 ^b
	72 ^c	238	16.4 ^b	10.3 ^b
	96	177	10.6 ^b	<LOQ
	168	168	<LOQ	<LOQ
肺	10	379	224	95.3
	24	104	69.3	18.8
	48	52.5	40.9	<LOQ

a : 3頭（雄雌：2/1頭又は1/2頭）の平均値（但し投与72時間後の肝臓及び脂肪の値は参考値）

b : <LOQの個体値は10 µg/kgとして平均値を算出

c : 最終投与72時間後の採取試料は室温に約18時間放置されたのち凍結保存されており、次の②代謝内で実施された検証実験で肝臓及び脂肪中のケトプロフェンは室温で不安定であることが示唆されているため参考値とした。

表7 牛を用いた¹⁴C-ケトプロフェンの3日間反復皮下投与における
放射能回収率 (%TAR) ^a

投与終了 後時間	肝臓	腎臓	心臓	肺	小腸	注射部位	注射部位 (周囲)
10	0.101	0.075	0.011	0.027	0.057	0.945	0.113
24	0.019	0.017	0.002	0.007	0.011	0.43	0.004
48	0.009	0.003	0.000	0.003	0.004	0.004	0.000
72	0.008	0.002	0.000	0.002	0.002	0.005	0.000
96	0.009	0.002	0.000	0.002	0.002	0.003	0.000
168	0.006	0.001	0.000	0.001	0.001	0.003	0.000
240	0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.001	0.000
336	0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.001	0.000
432	0.003	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.000

a: 3頭 (雄雌: 2/1頭又は1/2頭) の平均値

② 代謝

採取した各試料組織を用いて、代謝物プロファイリングを実施した。残留放射能が低下していたため、500 dpm/g を超える試料について分析を行った。酸性溶液で抽出後、さらに固相抽出及びブクリンアップ処理を行い、HPLCによる分画後の各フラクションの放射能をマイクロプレートシンチレーション・ルミネッセンスカウンターで検出した。また、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉については溶媒抽出後の固体物 (PES) を水酸化ナトリウムで消化処理後抽出、精製した試料 (以下「アルカリ処理試料」という。) についても同様に分析を行った。

可食部組織中 ⁶に 10%⁷を超えて残留が認められたケトプロフェン及び代謝物について、結果を表8に示した。

表8 牛を用いた¹⁴C-ケトプロフェンの3日間反復皮下投与における各試料中 (可食部組織) の残留放射能 (%)
(10%を超えた化合物の結果のみ抜粋)

試料	ケトプロフェン /代謝物	最終投与後時間 (時間)						
		10	24	48	72	96	168	240
肝臓	ケトプロフェン	2.18	-	12.6	5.38	16.9		
	M1	39.3	45.4	42.9	52.3	-		
	M6	2.65						
	M6	25.1	27.5	27.1	25.8	-		
	M7	4.44	14.1	-	5.66	-		
	M9	10.0	5.72	12.9	-	37.5		

⁶ 排泄物 (糞、尿、胆汁) 及び肺については記載割愛。

⁷ 全ピークに対する割合。以下、II. 1. (5) ②において同じ。

	未同定①	0.886	2.78	-	11.3	7.58		
	未同定②	0.837	4.17	-	-	12.1		
肝臓 (アルカリ処理)	ケトプロフェン			7.23	11.8	20.7	18.4	
	M1			20.5	31.8	27.9	49.2	
	M8			38.6	28.9	37.6	25.6	
	M10			-	13.6	-	-	
	未同定③			12.0	-	-	-	
	未同定④			-	13.7	-	-	
脂肪	ケトプロフェン	58.7	21.7					
	M1	30.0	50.9					
腎臓	ケトプロフェン	55.5	28.0	48.4	42.0	49.2		
	M1	30.4	48.0	28.4	36.5	36.4		
	M6	2.28	4.79	0.874	2.10	-		
	M6	6.81	13.2	6.78	4.50	1.47		
腎臓 (アルカリ処理)	ケトプロフェン				36.2	35.5		
	M1				18.8	8.66		
	未同定⑤				11.6	2.21		
筋肉	ケトプロフェン	57.7						
	M1	29.7						
注射部位周辺筋肉	ケトプロフェン	86.6	68.1	34.1				
	M1	3.07	3.35	54.9				
注射部位筋肉	ケトプロフェン	90.7	73.8	46.9	18.7	17.4	8.64	51.9
	M1	0.186	0.903	7.92	14.8	5.45	-	16.9
	M9	0.251	0.957	-	6.03	-	-	11.6
	M10	0.0400	0.380	1.86	2.07	10.2	7.33	2.17
	M11	0.719	10.1	12.5	20.0	6.10	10.7	5.80
	M12	0.0255	-	3.05	1.93	11.0	4.32	2.17
	M13	0.0183	0.155	6.98	20.1	12.7	1.57	-
注射部位筋肉 (アルカリ処理)	ケトプロフェン					29.5	48.8	63.0

10%を超えて残留が認められた化合物は以下のとおり。

- a. 肝臓: ケトプロフェン (13~17%)、M1 (39~52%)、M6 (25~28%)、M7 (14%)、

M9 (10~38%) 及び未同定物質 2 種がみられた。アルカリ処理試料では、ケトプロフェン (12~21%)、M1 (20~49%)、M8 (26~39%) M10 (14%) 及び未同定物質 2 種がみられた。

- b. 腎臓：ケトプロフェン (28~56%)、M1 (28~48%) 及び M6 (13%)。アルカリ処理試料では、ケトプロフェン (36%)、M1 (19%) 及び未同定物質 1 種がみられた。
- c. 筋肉 (腰部)：ケトプロフェン (58%) 及び M1 (30%) がみられた。
- d. 注射部位筋肉：ケトプロフェン (17~91%)、M1 (15~17%)、M9 (12%)、M10 (10%)、M11 (10~20%)、M12 (11%) 及び M13 (13~20%) がみられた。アルカリ処理試料ではケトプロフェンのみ検出され 30~63%を示した。
- e. 注射部位周囲筋肉：10%以上の化合物として、ケトプロフェン (最終投与 10~48 時間後で 34~87%) 及び M1 (最終投与 48 時間後で 55%) がみられた。
- f. 脂肪：ケトプロフェン (22~59%) 及び M1 (30~51%) がみられた。

以上の結果から、可食部組織中で最も多くみられた化合物はケトプロフェン及び M1 であり、主要代謝物であると考えられた。

その他、10%を超える代謝物として、M6、M7、M8、M9、M10、M11、M12、M13 及び未同定の代謝物が認められた。ただし、M11、M12、M13 は注射部位筋肉でのみ 10%を超えて認められ、M10 は注射部位筋肉に加え、投与 72 時間後の肝臓のアルカリ処理試料でのみ認められた。M6、M7、M8、M9 及び未同定代謝物は、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉のいずれかで認められ、人が最も多く食する筋肉 (注射部位を除く) 及び脂肪に関しては、ケトプロフェンと M1 しか残留が認められなかった。

(6) 薬物動態試験 (ラット、経口投与①)

ラット (Wistar 系、雄、雌及び妊娠 18 日の雌) を用いた^[14C]-ケトプロフェンの単回又は反復 (21 回) 強制経口投与 (5 mg/kg 体重/日) による薬物動態試験が実施された。試験群の構成及び試験の種類を表 9 に示した。各試料 (血液、組織、胆汁、排泄物等) 中放射活性を LSC により測定した。(参照 6、7)

表 9 試験群の構成と試験の種類

試験群	投与経路・回数	投与量 (mg/kg体重/回)	性別	試験の種類 (動物数)
1	単回強制経口	5	雄	吸収、全身オートラジオグラフィー、分布、排泄 (胆汁含む) (n=3)
2			雌	吸収、分布、排泄 (n=3)
3			妊娠雌	全身オートラジオグラフィー (n=3)
4	21回強制経口		雄	分布、排泄 (n=3)

① 吸収

血中濃度は、雌雄共に単回投与 30 分後に C_{max} に達し、投与 6 時間後まで雌では緩やかに、雄では一過性の上昇傾向を示したのち減衰し、投与 48 時間後には雌雄共に C_{max} の約 1.5/100 に減少した。投与 6 時間後以降の $T_{1/2}$ は雄で 6.07 時間、雌で 5.42 時間であった。

② 分布

a. 全身オートラジオグラフィー

雄では単回投与 15 分後に肝臓、腎臓、肺、血液及び皮下脂肪に高い分布がみられ、投与 30 分及び 6 時間後も同様の分布パターンを示した。妊娠雌では母体血液及び胎盤に高い分布がみられ、胎児への移行も若干観察された。母体の他の組織の分布パターンは雄とほぼ同様であった。

b. 組織中濃度

単回投与後では、雄の脂肪及び精巣を除き、雌雄共に、いずれの組織も投与 30 分後に最高濃度を示し、以後漸減した。組織中濃度は、雌雄共に投与後短時間では胃で最も高く、次いで腎臓、腸及び肝臓で高かった。

反復投与後では、各回投与 24 時間後の組織中濃度は、腎臓、肺、脾臓、心臓、膵臓及び腸で反復投与により高くなる傾向がみられたが、第 14 回投与 24 時間後の腎臓を除き、単回投与より有意に高い濃度はみられなかった。最終投与 168 時間後の各組織中濃度は、単回投与後と比べ肝臓で 6.1 倍、腎臓で 6.4 倍、皮下脂肪で 9.3 倍を示したが、肝臓及び腎臓における分布率は 0.05% 以下であった。

③ 排泄

単回投与後の尿及び糞中における総排泄率を表 10 に示した。投与後 48 時間で投与放射活性の約 90% が排泄され、投与後 168 時間で排泄はほぼ終了した。

単回投与 168 時間後の尿及び糞中排泄率は、雄で投与放射活性のそれぞれ 42.3% 及び 51.3%、雌でそれぞれ 59.5% 及び 29.8% であり、雌では雄に比べて糞中排泄が少なく、尿中排泄が多かった。

反復投与後の尿及び糞中における排泄率は、投与回数に比例して最終投与 24 時間後まで直線的に増加し、単回投与後と同様、最終投与後 168 時間で排泄はほぼ終了し

た。最終投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率はそれぞれ投与放射活性の 41.9%及び 46.7%であった。

胆汁中排泄率は、単回投与後 6 時間で投与放射活性の 72.1%、投与後 48 時間で 84.2%に達した。投与後 6 時間の胆汁中排泄物を十二指腸内に投与した場合、投与後 48 時間の胆汁中への再排泄率は 69.1%、尿中排泄率が 13.9%であった。

呼気中へはほとんど排泄されなかった。

表 10 ラットにおける¹⁴C-ケトプロフェンの経口投与後の総排泄率 (%)

投与後経過時間 (h)					
0~24		0~48		0~168	
雄	雌	雄	雌	雄	雌
67.3	73.1	87.9	86.4	93.6	89.3

(7) 薬物動態試験 (ラット、経口投与②)

ラット (Wistar 系、雄及び妊娠 20 日の雌) を用いた¹⁴C-ケトプロフェンの経口投与 (5 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。各試料中放射活性を LSC により測定、代謝物を薄層クロマトグラフィー (TLC) により分析した。(参照 6、8)

① 胎児内移行

胎児中濃度は、測定した全時点において母体血液及び血漿中濃度より低く、投与 6 時間後までは胎盤中濃度より低かった。羊水中濃度は胎児中濃度より低かった。胎児 1 匹への分布率は低く、投与 2 時間後で投与放射活性の 0.35%であり、投与 24 時間後には 0.03%に減少した。1 腹への分布率は投与 2 時間後で 3.85%、投与 24 時間後には 0.42%であった。

② 胆汁排泄物及び¹⁴C 標識ケトプロフェンの腸管吸収

十二指腸及び大腸を結紮した雄に、¹⁴C-ケトプロフェン経口投与 6 時間後の胆汁又は¹⁴C-ケトプロフェンを注入し、注入 1 時間後の腸管内容物及び腸管壁の放射活性を測定し、腸管における再吸収を検討した。

胆汁注入後では、小腸及び大腸における吸収率は注入放射活性のそれぞれ 60.0%及び 75.7%であり、腸壁への分布はそれぞれ 16.2%及び 2.9%であった。¹⁴C-ケトプロフェン注入後では、腸のいずれの部位でも約 99%が吸収され、腸壁には約 0.7%が残っていた。

③ 血清タンパク結合能

¹⁴C-ケトプロフェンを投与した雄の投与 30 分後の血清 (*in vivo*) 又は牛血清アルブミン (*in vitro*) を用いて血清タンパク結合能を検討した。

¹⁴C-ケトプロフェン投与血清における結合率は 69.6%であった。牛血清アルブミンにおける結合率には二相性の曲線がみられ、牛血清アルブミンのケトプロフェンに対する結合部位は 2 種類あることが認められた。

④ 代謝

a. 尿及び胆汁中代謝物

[¹⁴C]-ケトプロフェンを投与した雄の投与 24 時間後の尿及び投与 6 時間後の胆汁中の代謝物を分析した。

尿中で約 20 種の代謝物がみられ、ケトプロフェン、M2、M3 及び M5 の 4 種で尿中放射活性の 60%を占めた。脱抱合処理により、ケトプロフェンが 10%増加した。尿中の主要代謝物の M3 及び M5 はケトプロフェンの hydroxy benzoyl 体であった。

胆汁中で 10 数種の代謝物がみられ、ケトプロフェンが胆汁中放射活性の 37.9%を占めた。脱抱合処理により、ケトプロフェンの割合は 77.9%を占めた。

b. 腸管における胆汁排泄物及び[¹⁴C]-ケトプロフェンの代謝

十二指腸を結紮した雄に、[¹⁴C]-ケトプロフェン経口投与 6 時間後の胆汁又は[¹⁴C]-ケトプロフェンを注入し、胆汁注入 2 時間後又は[¹⁴C]-ケトプロフェン注入 15 分後の腸粘膜及び小腸平滑筋の代謝物を分析し、腸管における胆汁排泄物及び[¹⁴C]-ケトプロフェンの代謝を検討した。

胆汁注入後の抱合体の割合は小腸粘膜において 90.3%であったのに対し、小腸平滑筋では 36.6%であり、遊離体の割合が増加した。[¹⁴C]-ケトプロフェン注入後ではいずれの部位においてもケトプロフェンのままであった。

c. 腸内細菌による胆汁排泄物の代謝

ネオマイシン投与又は無投与の雄由来の摘出十二指腸、盲腸及び大腸を結紮し、内部に ¹⁴C 標識ケトプロフェン経口投与 6 時間後の胆汁を注入して、その腸管内容物の上清を分析し、腸内細菌による胆汁中排泄物の代謝を検討した。

ネオマイシン無投与及び投与群における加水分解率は、小腸ではそれぞれ 20.5%及び 19.8%、盲腸ではそれぞれ 88.1%及び 64.2%、大腸では 68.1%及び 47.1%であり、抱合体の加水分解には腸内細菌が関与していると考えられた。

(8) 薬物動態試験（ラット、筋肉内投与及び皮下投与）

ラット（Wistar 系、雄、雌及び妊娠 20 日の雌）を用いた[¹⁴C]-ケトプロフェンの単回若しくは反復（21 回）筋肉内投与又は単回皮下投与（いずれも 2.5 mg/kg 体重/回）による薬物動態試験が実施された。試験群の構成及び試験の種類を表 11 に示した。各試料中放射活性を LSC により測定、代謝物を TLC により分析した。（参照 6、9）

表 11 試験群の構成と試験の種類

試験群	投与経路・回数	投与量 (mg/kg体重/回)	性別	試験の種類（動物数）
1	単回筋肉内	2.5	雄	血中濃度、全身オートラジオグラフィ、分布、排泄（胆汁含む）、代謝 (n=3)
2			雌	血中濃度、分布、排泄、代謝 (n=3)
3			妊娠雌	全身オートラジオグラフィ、分布 (n=3)

4	単回皮下	雄	血中濃度、分布、排泄 (胆汁含む)、代謝 (n=3)
5		雌	血中濃度、分布、排泄、代謝 (n=3)
6	21 回筋肉内	雄	分布、排泄 (n=3)

① 血中濃度

筋肉内投与では、血中濃度は雌雄共に投与 15 分後に C_{max} を示し、その後投与 2 時間後までは急速に ($T_{1/2}$: 雄で 1.07 時間、雌で 1.05 時間)、以降は緩やかに消失し [$T_{1/2}$ (投与 6~48 時間後): 雄で 7.46 時間、雌で 9.98 時間]、投与 48 時間後には、 C_{max} の 2%以下に減少した。

皮下投与では、血中濃度は雌雄共に筋肉内投与と同様、投与 15 分後に C_{max} を示し、投与 2 時間後までは急速に減少した ($T_{1/2}$: 雄で 0.72 時間、雌で 2.24 時間)。投与 6 時間後に再び上昇し、以降減少して ($T_{1/2}$: 雄で 7.83 時間、雌で 6.54 時間) 投与 48 時間後には C_{max} の 2.5%以下になった。

筋肉内及び皮下投与後の血中濃度は、[II. 1. (4)] の経口投与後と比較して、全測定時点において投与量に対する比率より低い値を呈した。

② 分布

a. 全身オートラジオグラフィ

雄では、筋肉内投与 5 分後に投与部位近辺の結合組織及び血液に最も高い分布が、次いで肺、肝臓及び腎臓皮質に高い分布がみられた。投与 15 分後には上部小腸内容物に高い分布がみられた。投与 6 時間後には血中濃度が肝臓と同じ濃度に減少し、腎臓では皮質で低くなり皮髄境界部に高い分布がみられた。

b. 組織中濃度

単回筋肉内投与ではいずれの組織中濃度も投与 15 分後に最高値を示し、以後漸減した。雌雄共に腎臓中濃度が最も高く、血漿、肝臓及び小腸が高濃度を示し、中枢神経系は低かった。単回皮下投与でも筋肉内投与とほぼ同様の分布を示した。

反復筋肉内投与後では、第 7、14 回及び最終投与 24 時間後ではほぼ同程度であり、最終投与 24 時間後の組織中濃度は腎臓が最も高く、第 1 回投与後の濃度の約 2.5 倍を示した。最終投与 168 時間後の腎臓中濃度は、第 1 回投与 24 時間後の 5.5 倍であったが、分布率は投与放射活性の 0.02%以下であった。

③ 胎児内移行

全身オートラジオグラフィの結果から、筋肉内投与 5 分後では、卵巣及び子宮への分布は母体の肝臓と同様であったが、胎盤は子宮より低かった。胎児では肝臓及び血液に高く分布し、眼球及び中枢神経系には母体と同様に分布はみられず、他は胎盤より低かった。投与 6 時間後に胎児の筋肉への分布が高くなり、胎盤と同程度となった。投与 48 時間後には子宮に低い分布がみられたが、胎児、胎盤及び卵巣には認められず、投与 96 時間後には母体の腎臓以外に分布はみられなかった。

胎児中濃度は、全測定時点において母体血漿中濃度より有意に低く、羊水中濃度は胎児中濃度より低かった。胎児への分布率は、投与 6 時間後に投与放射活性の 0.19%/匹、投与 24 時間後に 0.05%/匹に減少した。

④ 排泄

単回筋肉内又は皮下投与後の尿及び糞中への総排泄率を表 12 に示した。単回筋肉内投与 168 時間後の尿及び糞中排泄率は、雄で投与放射活性のそれぞれ 56.7%及び 37.3%、雌でそれぞれ 70.1%及び 23.4%であり、雌の尿中排泄率が高かった。皮下投与でもほぼ同様の結果が得られた。

反復筋肉内投与後の尿及び糞中における排泄率は、投与回数に比例し第 21 回（最終）投与 24 時間後まで直線的に増加し、単回投与後と同様、最終投与 168 時間後に排泄はほぼ終了した。最終投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は投与放射活性のそれぞれ 51.4%及び 44.6%であった。

雄における筋肉内及び皮下投与後の胆汁中排泄率を表 13 に示した。胆汁排泄率は両投与経路で同様のパターンを示し、皮下投与の方がやや高い傾向であった。

表 12 ラットにおける ^{14}C 標識ケトプロフェンの単回筋肉内及び皮下投与後の総排泄率 (%)

投与経路	投与後経過時間 (h)					
	0~24		0~48		0~168	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
筋肉内	73.6	83.6	89.6	91.9	94.0	93.5
皮下	63.5	76.5	86.9	87.6	92.0	90.7

表 13 ラットにおける ^{14}C 標識ケトプロフェンの筋肉内及び皮下投与後の胆汁中排泄率 (%)

投与経路	投与後経過時間 (h)		
	0~4	0~6	0~48
筋肉内	82.7	84.6	85.4
皮下	84.3	88.8	91.5

⑤ 代謝

筋肉内投与 1 時間後の血漿中にはケトプロフェンが 90%以上みられた。

筋肉内投与 24 時間後の尿中には、ケトプロフェンが最も多くみられ (25.6%)、他の主要代謝物である M2、M3 及び M5 と合わせて尿中放射活性の約 60%を占めた。脱抱合処理によりケトプロフェンの抱合体が約 18%みられた。

(9) 薬物動態試験 (ラット)

ラットにおける光学異性体の選択的な薬物動態としては、消化管及び全身での R 異性体から S 異性体への変換であり、大量の胆汁排泄及びそれに続く再吸収が示された。(参照 4)

(10) 薬物動態試験 (ラット、経口投与③)

ラット (系統及び性別不明) を用いたケトプロフェンの単回経口投与 (0.5 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。投与 96 時間後まで血液を経時的に採取し、ケトプロフェンの異性体 (R 体及び S 体) の血漿中濃度を測定した。

ケトプロフェン投与後の R 体及び S 体の平均 C_{max} は、それぞれ 691 ng/mL 及び 1110 ng/mL、 T_{max} はいずれも投与後 20 分未満であった。消失相 $T_{1/2}$ は、R 体で 1.37 時間、S 体で 12.6 時間、 $AUC_{0-t(last)}$ は、それぞれ 768 ng·h/mL 及び 9900 ng·h/mL であった。 $AUC_{0-\infty}$ の値から、S 体のばく露量はケトプロフェンの総ばく露量の約 93% に達することが示された。(参照 19)

(11) 薬物動態試験 (ラット、経口投与④)

ラット (系統不明、雌雄各 3~6 匹/群) に、ケトプロフェン (ラセミ体 : 12 mg/kg 体重/日、R 体 : 6 mg/kg 体重/日、S 体 : 6 mg/kg 体重/日) 又は M1 (1.2 又は 12 mg/kg 体重/日) を 28 日間反復経口投与する薬物動態試験が実施された。

ラセミ体投与では、 AUC_{0-24} において血漿中の優占異性体は S 体で、雌雄とも投与 1 日後及び 15 日後でそれぞれ 92% 及び 96% を示した。R 体投与でも優占異性体は S 体で、雌雄とも投与 1 日後で 83%、27 日後では 93% 以上を示した。S 体投与では、投与 15 日後における R 体は雌雄それぞれ 0.15%、0.18% であり、S 体から R 体への変換はみられなかった。限定的データであるが、M1 投与では、投与 1 日後には 1.2 mg/kg 体重/日投与で 40~50%、12 mg/kg 体重/日投与で 30~40% がケトプロフェンのアキラル体に変換された。

以上の結果から、ラットでは R 体から S 体への変換が高率に起こることが示唆された。(参照 19)

(12) 薬物動態試験 (ラット、経口投与⑤) <参考資料>⁸

ラット (系統及び性別不明、2 匹/群) を用いてケトプロフェンの腸肝循環が検討された。対照群、開腹群及び処置 (胆管フィステル) 群それぞれのラットに、³H 標識ケトプロフェン (270 μ Ci/mmol) を単回経口投与 (1 mg/kg 体重) し、投与 0.5、1、3、6、12 及び 24 時間後に血液を採取して、ケトプロフェンの血漿中濃度を測定した。

対照群及び開腹群では、ケトプロフェン濃度はピークに達した後、緩やかに低下したが、処置群では急速に低下した。投与 12 時間後の血漿中消失速度は対照群及び処置群とも同程度であった。ラットにおける血漿中ケトプロフェン濃度の薬物動態特性には腸肝循環の関与が示唆された。(参照 19)

(13) 薬物動態試験 (ラット、経口投与⑥)⁹

ラット (SD 系、6~7 週齢、雌雄各 3 匹/時点) にケトプロフェン (純度 : 99.7%) を

⁸ 匹数が少なく、系統と性別が不明であることから参考資料とした。

⁹ 本試験は、13 週間反復投与毒性試験 (ラット、強制経口投与) の並行試験として実施された。

13 週間反復経口投与（ケトプロフェンとして 0.05、0.1、0.5 又は 1 mg/kg 体重/日）する薬物動態試験が実施された。投与初日、42 及び 91 日の投与前、投与 1、2、6 及び 24 時間後に採血を行い、ケトプロフェン及び M1 の血漿中濃度を LC/MS/MS で測定 (LOQ: 1 ng/mL) した。

結果を表 14 に示した。

ケトプロフェンの C_{max} 及び $AUC_{0-t(last)}$ は雌雄とも用量比例性がうかがわれた。一般的に血漿中濃度は雌で高く、投与 42 及び 91 日の $AUC_{0-t(last)}$ は雄と比較して 1.4~2.2 倍を示した。雌雄とも C_{max} 及び $AUC_{0-t(last)}$ は投与期間に伴って増加し、 $AUC_{0-t(last)}$ は投与初日と比較して投与 91 日において雄で 243~319%、雌で 326~538% の増加がみられた。M1 は全測定時点で低値を示しケトプロフェン濃度の 1/20 未満であり、雌は雄よりも低値を示し、0.1 mg/kg 体重/日以下の投与群の雌では概ね LOQ 未満であった。(参照 20)

表 14 ラットを用いた 13 週間反復経口投与におけるケトプロフェンの薬物動態学的パラメーター^a

時点 (投与 日)	投与量 (mg/kg/ 日)	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0-t(last)}$ (ng · hr/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.05	64.6	85	893	933	1.0	2.0
	0.1	167	152	1800	1890	1.0	2.0
	0.5	628	879	10500	9720	6.0	1.0
	1.0	1110	1490	15100	22000	1.0	2.0
42	0.05	161	260	2240	3370	1.0	2.0
	0.1	291	531	4420	6360	1.0	1.0
	0.5	1490	2350	21000	29700	1.0	1.0
	1.0	2440	4320	37200	54300	1.0	1.0
91	0.05	243	410	2850	5020	1.0	1.0
	0.1	380	694	4520	9870	1.0	1.0
	0.5	1950	3630	25900	36600	1.0	1.0
	1.0	2910	6900	36700	71700	1.0	1.0

a : 3 匹の平均値

(14) 薬物動態試験 (ラット、混餌投与)¹⁰

ラット (SD 系、約 5 週齢、雌雄各 3~5 匹/群) を用いたケトプロフェン (純度: 99.8%) の 104 週間混餌投与 (ケトプロフェンとして 0、1.5、3.0 又は 6.0 mg/kg 体重/日相当) による発がん試験において、投与開始から 7、28 日後及び試験終了前 (投与 103 週) に採血¹¹を行い、ケトプロフェンの血漿中濃度を HPLC で測定 (LOQ: 0.5 µg/mL) した。

結果を表 15 に示した。

¹⁰ 本試験は、104 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与) の並行試験として実施された。

¹¹ 午前 10 時 (照明暗期終了 2 時間後) 頃に実施

全ての測定試料でケトプロフェンが定量可能であり吸収とばく露が確認された。投与開始後 7 日及び 28 日の血漿中濃度は群内ではほぼ同等であったが、投与 103 週ではばらつきがみられた。ケトプロフェンの血漿中濃度は雌雄とも投与量の増加に伴って増加した。(参照 21)

表 15 ラットを用いた 104 週間混餌投与における
ケトプロフェンの血漿中濃度 (µg/mL) ^a

投与開始後	測定個 体数	投与量 (mg/kg 体重/日相当)					
		1.5		3		6	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
7 日	3	0.9	1.1	2.2	2.5	4.3	3.9
		1.0	1.3	2.0	0.7	4.6	5.5
		1.1	0.9	2.5	4.3	4.0	5.1
28 日	3	1.2	3.4	2.9	3.4	6.4	6.1
		1.7	1.4	3.1	2.1	6.7	6.2
		1.5	1.9	2.4	3.5	3.8	4.5
103 週 ^a	5	1.0	2.9	1.9	4.8	2.3	/
		0.9	1.2	2.8	7.3	3.0	
		1.8	1.8	0.9	1.4	4.0	
		1.8	2.2	2.1	6.4	2.2	
		1.1	1.1	1.8	4.6	2.8	

^a : 6 mg/kg 体重/日投与群の雌は投与期間短縮 (87 週で全生存例を剖検) のため測定試料無し

(15) 薬物動態試験 (ラット、経口投与¹²)

ラット (SD 系、雌 5 匹/群) に、ケトプロフェン (純度 : 99.7%) を妊娠 14 日から授乳 6 日まで 1 日 1 回、反復経口投与 (0.05、0.1、0.3、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重/日) し、妊娠 17 日の投与前、投与 1 及び 2 時間後に採血を行って、ケトプロフェン及び M1 の血漿中濃度を LC/MS/MS で測定 (LOQ : 1 ng/mL) した。

結果を表 16 及び表 17 に示した。

ケトプロフェン濃度は投与量比例的に増加した。M1 の濃度にはばらつきがみられ、ケトプロフェンとの濃度比 (M1/ケトプロフェン) は、おおよそ 0.2% (1/502) ~1.5% (1/65) であった。(参照 22)

¹² 本試験は周産期投与試験の部分試験として実施された。

表 16 ラットを用いた周産期投与におけるケトプロフェンの血漿中濃度 (ng/mL) ^a

投与量 (mg/kg 体重/日)	投与前	投与後時間	
		1	2
0.05	54.3	229	218
0.1	86.6	490	428
0.3	311	1600	1530
0.5	471	2500	2220
1.0	941	4170	3510

a : 5 匹の平均値

表 17 ラットを用いた周産期投与における M1 の血漿中濃度 (ng/mL) ^a

投与量 (mg/kg 体重/日)	投与前	投与後時間	
		1	2
0.05	<LOQ	1.08~2.46	1.11~2.35
0.1	<LOQ~1.24	2.8~4.33	1.17~3.94
0.3	<LOQ~1.47	5.96~20.3	5.33~21.2
0.5	<LOQ~1.79	9.14~22.9	11.7~19.3
1.0	<LOQ~4.11	11.9~81.5	6.97~49.8

a : 測定値の範囲 (n=5)

(16) 薬物動態試験 (ラット、経口投与^⑧) ¹³

ラット (SD 系、15 週齢、雌 5 匹/群) に、ケトプロフェン (純度 : 99.7%) を妊娠 10 日から授乳 6 日 (但し妊娠 17 日から授乳 1 日まで休薬) まで、又は妊娠 11 日から授乳 6 日 (但し妊娠 18 日~授乳 1 日まで休薬) まで、1 日 1 回、反復経口投与 (0、0.1、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日) した。妊娠 10 日から投与した群は妊娠 16 日、妊娠 11 日から投与した群は妊娠 17 日の投与前、投与 1 及び 2 時間後に採血し、ケトプロフェン及び M1 の血漿中濃度を LC/MS/MS で測定 (LOQ : 1 ng/mL) した。

結果を表 18 及び表 19 に示した。

妊娠 16 日及び 17 日とも、ケトプロフェン血漿中濃度は投与量比例的に増加し、投与 2 時間後は 1 時間後と比較して低値を示した。M1 の濃度にはばらつきがみられ、ケトプロフェンとの濃度比 (M1/ケトプロフェン) はおおよそ 0.1% (1/696) ~1.5% (1/66) であった。(参照 23)

¹³ 本試験は周産期投与 (出産期休薬) 試験の部分試験として実施された。

表 18 ラットを用いた周産期（出産期休薬）投与におけるケトプロフェンの
血漿中濃度（ng/mL）^a

	投与量（mg/kg 体重/日）	投与前	投与後時間	
			1	2
妊娠 16 日	0.1	108	567	488
	0.5	483	2440	2200
	1	877	4320	3890
	2	1990	9780	8360
妊娠 17 日	0.1	113	572	548
	0.5	497	2460	2390
	1	984	4770	4480
	2	1650	8560	7160

a : 5 匹の平均値

表 19 ラットを用いた周産期（出産期休薬）投与における M1 の
血漿中濃度（ng/mL）^a

	投与量 （mg/kg 体重/日）	投与前	投与後時間	
			1	2
妊娠 16 日	0.1	<LOQ	2.24~5.07	1.36~3.36
	0.5	<LOQ~1.17	12.6~25.8	7.77~22.6
	1	<LOQ~3.83	18.5~58.2	15.4~49.3
	2	3.33~7.15	39.2~114	25.0~126
妊娠 17 日	0.1	<LOQ	2.07~5.47	1.52~6.10
	0.5	<LOQ~1.47	13.1~32.5	16.2~26.8
	1	<LOQ~5.63	24.8~66.8	29.4~48.3
	2	4.40~8.14	55.0~150	40.5~130

a : 測定値の範囲（n=5）

（17）薬物動態試験（ラット、経口投与^⑨）¹⁴

ラット（SD 系、7 週齢、F₀ 世代：雌雄各 25 匹/群、F₁ 世代：雌雄各 25 匹）を用いたケトプロフェン（純度：99.7%）の強制経口投与（0、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg 体重/日）による 2 世代繁殖試験の親動物（F₀ 及び F₁ 世代）及び児動物（F₁）について薬物動態試験が実施された。F₀ 及び F₁ 世代とも、雄は交配前から交配期間中及び交配終了後の計画剖検前まで（F₀：128~134 日間、F₁：128~145 日間）、雌は交配前から交配期間、妊娠中及び 21 日間の児動物哺育期間（但し妊娠 18 日~哺育第 1 日は休薬）終了後の計画剖検前まで（F₀：121~134 日間、F₁：121~143 日間）投与した。F₀ 世代は投与開始後 65 日、F₁ 世代は出生後 90 日（交配同居前）に、雌雄各 5 匹/群から投与 0.5、6 及び 24 時間後に採血を行い、児動物（F₁）は出生後 4 日に 5 腹/群から選抜した雌雄

¹⁴ 本試験は 2 世代繁殖試験の部分試験として実施された。

各 2 匹/腹について採血¹⁵を行って、ケトプロフェンの血漿中濃度を LC/MS/MS で測定 (LOQ : 1 ng/mL) した。

結果を表 20～表 22 に示した。

F₀ 及び F₁ 世代とも雌雄の C_{max} 及び AUC_{0-t(last)} は概ね用量比例的に増加し、雌の C_{max} は雄よりも高値を示した。出生児のケトプロフェン濃度は低値であるが用量依存的な増加がみられ、胎盤及び授乳を介したばく露が示唆された。(参照 24)

表 20 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の親動物 (F₀) における
ケトプロフェンの薬物動態学的パラメーター (投与 65 日) ^a

投与量 (mg/kg 体 重/日)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-t(last)} (ng · h/mL)		T _{max} (hours)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.1	296	435	3770	5330	0.5	0.5
0.3	644	1090	10100	11900	2.7	1.6
1	2800	3400	30100	39700	0.5	0.5
3	6940	10400	79500	134000	0.5	1.6

a : 5 匹の平均値

表 21 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の親動物 (F₁) における
ケトプロフェンの薬物動態学的パラメーター (出生後 90 日) ^a

投与量 (mg/kg 体 重/日)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-t(last)} (ng · h/mL)		T _{max} (hours)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.1	283	366	2860	3910	0.5	0.5
0.3	1090	1600	10500	16600	0.5	1.6
1	3760	4250	35100	46100	0.5	0.5
3	6800	9150	73000	126000	0.5	2.7

a : 5 匹の平均値

表 22 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の児動物 (F₁ (出生後 4 日)) における
ケトプロフェンの血漿中濃度 (ng/mL) ^a

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.1	2.00	0.676
0.3	2.09	2.65
1	8.97	12.8
3	12.8	15.8

a : 5 試料の平均値 (<LOQ は 0 として算出した)

¹⁵ 心臓採血し、性別毎に 2 匹の血液をプールして 1 測定試料とした。

(18) 薬物動態試験（ラット、経口投与¹⁶）

妊娠ラット（SD系、13週齢(交配時)、6匹/群）を用いたケトプロフェンの薬物動態試験が実施された。ケトプロフェン（純度：99.7%）を妊娠6～20日に1日1回、反復経口投与（0.3、1、4又は12 mg/kg 体重/日）した。妊娠19日の投与0.5、1、2、6及び24時間後と妊娠20日の投与2時間後に採血し、さらに妊娠20日の採血後速やかに剖検し胎児から採血¹⁷を行って、ケトプロフェン（LOQ：0.5 ng/mL）及びM1（LOQ：1 ng/mL）の血漿中濃度をLC/MS/MSで測定した。結果を表23及び表24に示した。

12 mg/kg 体重/日投与群は妊娠10～11日に全て死亡又は状態悪化により安楽死させたため測定試料は採取されなかった。

母動物では、ケトプロフェン及びM1とも、C_{max}及びAUC_{last}は概ね投与量比例的に増加した。T_{max}はケトプロフェンで投与後0.5～1時間、M1は投与後0.5～6時間であった。M1のばく露量はいずれの投与量においてもAUC比で1%未満であった。

胎児のケトプロフェン及びM1の血漿中濃度は概ね投与量比例的に増加し、いずれの投与量においてもケトプロフェンは母動物の約1/2、M1は母動物とほぼ同等の濃度を示し、M1とケトプロフェンとの濃度比は2%未満であった。（参照25）

表23 ラットを用いた発生毒性試験の母動物（妊娠19日）におけるケトプロフェン及びM1の薬物動態学的パラメーター^a

測定対象	パラメーター	投与量 (mg/kg 体重/日)		
		0.3	1	4
ケトプロフェン	C _{max} (ng/mL)	1630	5630	17100
	AUC _{last} (ng h/mL)	15700	55900	194000
	T _{max}	0.58	0.58	0.50
M1	C _{max} (ng/mL)	11.0	35.9	128
	AUC _{last} (ng h/mL)	56.1	286	1070
	T _{max}	2.0	0.92	0.75
	AUC比 (%)	0.33	0.51	0.55

a：6匹の平均値（但し4 mg/kg 体重/日投与群は2匹が不妊動物のため4匹の平均値）

¹⁶ 本試験は発生毒性試験の並行試験として実施された。

¹⁷ 生存胎児の臍静脈から採血し、1腹ごとにプールして測定試料とした。

表 24 ラットを用いた発生毒性試験の投与 2 時間後の母動物（妊娠 20 日）
及び胎児におけるケトプロフェン及び M1 の血漿中濃度（ng/mL）^a

測定対象		投与量（mg/kg 体重/日）		
		0.3	1	4
ケトプロフェン	母動物	1430	4530	13900
	胎児	681	2260	8180
	濃度比（母動物/胎児）	2.1	2.0	1.7
M1	母動物	11.4	35.7	115
	胎児	10.4	35.8	145
	胎児における濃度比 （M1/ケトプロフェン）（%）	1.5	1.6	1.7
	濃度比（母動物/胎児）	1.1	0.98	0.77

a：6 匹又は 6 試料の平均値（但し 4 mg/kg 体重/日投与群は 2 匹が不妊動物のため 4 匹の平均値）

（19）薬物動態試験（ウサギ、経口投与）

ウサギ（品種不明、体重 2.5 kg、雄）を用いた ¹⁴C 標識ケトプロフェンの単回強制経口投与（5 mg/kg 体重/日）による薬物動態試験が実施された。各試料（血液及び排泄物）中放射活性を LSC により測定した。

血中濃度は投与 2 時間後に C_{max} に達し、以後減少し、投与 48 時間後には C_{max} の約 1/100 以下となった。投与 2～12 時間後の T_{1/2} は 2.28 時間であった。

尿及び糞中排泄率を表 25 に示した。投与量の大部分が尿中に排泄された。（参照 6、7）

また、投与後 24 時間の尿を TLC で分析した結果、20 数種の代謝物が認められ、主にケトプロフェン及び M2 であった。（参照 6、8）

表 25 ウサギにおける ¹⁴C 標識ケトプロフェンの経口投与後の
尿及び糞中排泄率（%）

投与後経過時間（h）					
0～12		0～24		0～120	
尿	糞	尿	糞	尿	糞
84.5	0.5	90.3	0.6	92.3	1.2

（20）薬物動態試験（ラット、豚及び牛）

ケトプロフェンは、ケトンのカルボニル基が還元された誘導体である M1 に代謝される。M1 は、全ての動物で血漿中に相当量存在するが、ラットでは痕跡量しか検出されない。ケトプロフェンは、タンパク質に強く結合する（牛で 97%）。M1 への還元は、¹⁴C 標識ケトプロフェンの豚肝臓のミクロソーム及び細胞質分画を用いた *in vitro* 代謝試験において認められたが、牛の約 1/2 程度であった。¹⁴C 標識ケトプロフェン単回筋肉内投与（3 mg/kg 体重）試験における血漿のデータでは、総放射活性とケトプロフェン及び M1 の総和の間に相関関係がみられた。（参照 2～4）

(2 1) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚)

ケトプロフェン及びM1の血漿中の薬物動態について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚を用いて試験された。全ての動物で、血漿 T_{max} は投与 15~30 分後で、 C_{max} 及びAUCは、ケトプロフェンに比べM1の方が低かった。(参照 4)

(2 2) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル、皮下投与及び筋肉内投与)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにケトプロフェンの単回皮下又は筋肉内投与 (3 mg/kg 体重、イヌは 2 mg/kg 体重) により、血漿の薬物動態について調べた。

血漿 C_{max} は、サルが、ウサギの約 2 倍と最も高く、以下ウサギ、ラット、マウス、イヌの順であった。 T_{max} はほとんどが投与 30 分後であった (ラット及びサルでは 15 分)。主要代謝物 M1 の血漿 C_{max} は、ウサギが、サルの約 2 倍と最も高く、以下サル、イヌ、マウス、ラット (LOD 程度を検出) の順で、 T_{max} はラットの投与 15 分後からサルの 2 時間後の範囲であった。血漿中ケトプロフェン濃度は、M1 より高く、3 倍 (ウサギ) から 50 倍 (ラット) を超える値であった。ケトプロフェンは、一般的に M1 より血漿中に長く残留し、投与 6 時間後 (サル) から 24 時間後 (ラットとイヌでの最長時間) まで検出された。M1 は、投与 30 分後 (ラット) から 12 時間後 (イヌ) までの間で検出された。(参照 4)

(2 3) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト)

種々の動物種やヒトの肝臓分画を用いた *in vitro* における ^{14}C 標識ケトプロフェンの還元能力を比較すると、ヒトミクロソームが最も高い活性を示した。還元能力は、pH 6の方が pH 7.4 より高く、ミクロソーム及び細胞質の分画ではマウス、ラット及びサルは同程度で、ウサギ及びイヌでは細胞質の方がより高い活性を示した。(参照 4)

(2 4) 薬物動態試験 (イヌ、経口投与)

イヌにケトプロフェンを経口投与 (約 0.9 mg/kg 体重) し、血漿中の薬物動態について調べた。平均血漿 C_{max} は、ケトプロフェンの方が M1 (ケトン基が還元) より約 5 倍高く、 T_{max} は、ケトプロフェンで投与 30 分後から 1.5 時間後、M1 では、投与 1 から 2 時間後であった。両物質ともに投与 16 時間後まで血漿中に存在したが、投与 24 時間後では検出されなかった。(参照 4)

(2 5) 薬物動態試験 (イヌ、静脈内投与及び経口投与)

イヌ (雑種、2~7 歳、体重: 18~36 kg、雌雄計 4 匹) に、ケトプロフェン (ラセミ体) を単回急速静脈内投与 (ケトプロフェンとして 0.27、0.57 又は 1.10 mg/kg 体重相当) 又は単回経口投与 (ケトプロフェンとして 0.27~0.48 mg/kg 体重相当) する薬物動態試験が実施された。静脈内投与は 3 用量クロスオーバー試験デザインで実施し、各投与量のウォッシュアウト期間として少なくとも 1 週間を設定した。各投与後、経時的に採血 (静脈内投与は投与 0.02~7 時間後まで、経口投与は投与 0.25~24 時間後までのい

ずれも 17 時点) を行い、ケトプロフェンの血漿中濃度を HPLC で測定し、薬物動態パラメーターを算出した。

静脈内投与では、各投与量ともケトプロフェン血漿中濃度の経時的变化において複数のピークが観察された。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は概ね投与量比例的に増加し、投与量 1 mg/kg 体重でノーマライズした C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ や各薬物動態パラメーターについて投与量間で統計学的有意差はみられなかった。

経口投与では、ケトプロフェン血漿中濃度は投与 0.50~0.75 時間で C_{max} に達した後、複数のピークを示し経時的に漸減した。投与量 1 mg/kg 体重でノーマライズした $AUC_{0-\infty}$ には、静脈内投与との統計学的有意差はみられず、高いバイオアベイラビリティが示された。

血漿中濃度の経時的推移において、静脈内及び経口投与とも複数のピークが観察されたことから、イヌにおけるケトプロフェンの薬物動態に腸肝循環が関与する可能性が示唆された。(参照 42)

(26) 薬物動態試験 (サル、静脈内投与及び経口投与)

サルを用いたケトプロフェンの単回静脈内投与 (1 mg/kg 体重) 及び単回経口投与 (3 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

静脈内投与における全身 CL は 169 mL/kg/時間、 V_{dss} は 166 mL/g、消失相 $T_{1/2}$ は 5.76 時間であった。経口投与では、 T_{max} は投与 19 分後、 C_{max} は 24 µg/mL、消失相 $T_{1/2}$ は 5.23 時間であり、静脈内投与とほぼ同様の排泄プロファイルを示し、 $AUC_{0-t(last)}$ に基づくバイオアベイラビリティは 99.7% を示した。また、M1 のばく露量 ($AUC_{0-\infty}$) は静脈内及び経口投与ともケトプロフェンの約 12% であった。(参照 19)

(27) 薬物動態試験 (サル、経口投与)¹⁸

サル(カニクイザル、27~31 か月齢、雌雄各 4 匹/群) にケトプロフェン(純度: 99.3%) を 13 週間反復経口投与 (ケトプロフェンとして 3、9 又は 27 mg/kg 体重/日) する薬物動態試験が実施された。投与初日、28、42 及び 91 日の投与前、投与 0.5、1、2、6 及び 24 時間後に採血を行い、ケトプロフェン、R 体、S 体及び M1 の血漿中濃度を LC/MS/MS (LOQ : 1 ng/mL) で測定した。

結果を表 26~表 27 に示した。

ケトプロフェン(ラセミ体、R 体、S 体) 及び M1 とも顕著な性差はみられなかった。ケトプロフェンについて、3 mg/kg 体重/日投与群では投与 0.5 時間後に C_{max} を示し、R 体が 35%、S 体が 65% を占めた。9 又は 27 mg/kg 体重/日投与群において、 C_{max} 及び $AUC_{0-t(last)}$ は投与量比例を上回る増加がみられたが、蓄積性はほとんど又は全く見られなかった。

M1 の $AUC_{0-t(last)}$ は 3 mg/kg 体重/日投与群の投与前日においてケトプロフェンの約 15% を示した。 $AUC_{0-t(last)}$ はケトプロフェンと同様に投与量比例を上回る増加がみられたが、 C_{max} の増加率はケトプロフェンより低かった。M1 はケトプロフェンより高い蓄

¹⁸ 本試験は 13 週間反復投与毒性試験 (サル、強制経口投与) の部分試験として実施された。

積性を示し、M1 とケトプロフェンの $AUC_{0-t(last)}$ の比は、投与初日から投与 91 日で増加した。

S 体の $AUC_{0-t(last)}$ は R 体より 2.06~2.79 倍高かった。また、S 体の最終的な $T_{1/2}$ は R 体より長く、R 体から S 体への変換によるものと考えられた。(参照 26)

表 26 サルを用いた 13 週間反復経口投与におけるケトプロフェンの薬物動態学的パラメーター^a

時点 (投与 日)	パラメーター	投与量 (mg/kg 体重/日)					
		3		9		27	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	C_{max} (ng/mL)	5970	7130	16600	23600	61000	119000
	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·h/mL)	11200	9660	32700	45300	172000	216000
	T_{max} (hour)	0.50	0.50	0.50	0.63	0.50	0.63
	$t_{1/2}$ (hour)	3.72	4.22	3.37	3.66	3.65	2.68
28	C_{max} (ng/mL)	10700	10500	53800	44500	162000	170000
	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·h/mL)	10000	10300	64300	52200	260000	274000
	T_{max} (hour)	0.53	0.54	0.50	0.50	0.50	0.50
42	C_{max} (ng/mL)	6540	8520	35000	27700	72200	104000
	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·h/mL)	10700	10900	47100	52500	197000	165000
	T_{max} (hour)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.63	0.63
91	C_{max} (ng/mL)	6230	7200	36100	31100	85300	89700
	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·h/mL)	11300	8670	52100	55900	199000	183000
	T_{max} (hour)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50

a : 4 匹の平均値

表 27 サルを用いた 13 週間反復経口投与における M1 の薬物動態学的パラメーター^a

時点 (投与 日)	パラメーター	投与量 (mg/kg 体重/日)					
		3		9		27	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	C_{max} (ng/mL)	564	745	1260	2290	4750	6200
	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·h/mL)	1570	1590	4800	6750	21400	20900
	T_{max} (hour)	0.50	0.63	0.50	0.75	0.88	0.88
	$T_{1/2}$ (hour)	3.41	3.99	3.95	4.24	4.62	3.11

28	C _{max} (ng/mL)	1120	1350	4980	4640	14000	14600
	AUC _{0-t(last)} (ng·h/mL)	2250	2470	12500	12000	51600	54000
	T _{max} (hour)	0.53	0.54	0.63	0.75	1.3	1.3
42	C _{max} (ng/mL)	759	900	2660	3110	6650	8140
	AUC _{0-t(last)} (ng·h/mL)	2400	2090	6800	10300	30100	26700
	T _{max} (hour)	0.50	0.63	0.50	0.88	0.88	0.75
91	C _{max} (ng/mL)	996	1130	3520	4290	9340	8620
	AUC _{0-t(last)} (ng·h/mL)	2720	2490	10700	14400	35900	33200
	T _{max} (hour)	0.75	0.63	0.50	0.88	0.88	0.88

a : 4 匹の平均値

表 28 サルを用いた 13 週間反復経口投与におけるケトプロフェンエナンチオマー (R 体及び S 体) の薬物動態学的パラメーター^a

時点 (投与 日)	パラメーター	投与量 (mg/kg 体重/日)					
		3		9		27	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	C _{max} (ng/mL)	2170	2530	4560	6680	24600	37300
		3940	4950	9570	12000	32900	50600
	AUC _{0-t(last)} (ng·h/mL)	3320	2720	8850	11100	51500	57700
		7520	6970	22300	28600	102000	124000
T _{max} (hour)	0.5	0.5	0.5	0.63	0.5	0.63	
	0.5	0.5	0.5	0.75	0.63	0.75	
T _{1/2} (hours)	2.85	2.61	2.97	3.36	3.36	2.56	
	4.05	4.39	3.62	3.82	3.98	2.97	
91	C _{max} (ng/mL)	2120	2280	10400	9450	29300	28500
		4040	4970	19500	16600	44000	45500
	AUC _{0-t(last)} (ng·h/mL)	3110	2170	12400	12900	50600	42500
		7740	6080	32800	37500	128000	120000
T _{max} (hours)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	

a : 4 匹の平均値 (上段は R 体、下段は S 体)

(28) 薬物動態試験 (馬、静脈内投与)

- ① 馬を用いたケトプロフェンの静脈内投与 (2.2 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。投与 3 時間後、ケトプロフェン及び M1 は血漿中に検出されなかった。尿中では、M1 (単独及び抱合体) の濃度はケトプロフェンより低かった。3-水酸化体及び 4-水酸化体は、血漿中及び尿中において検出されなかった。(参照 2)

- ② 馬を用いた残留試験は実施されていないが、牛及び馬の基礎的薬物動態学的パラメーターの比較からケトプロフェンの馬における組織消失は牛より速やかであると考えられた。(参照 2)

(29) 肝ミクロソーム代謝試験 (ラット、牛)

ラット及び牛の肝ミクロソーム¹⁹を用いて、ケトプロフェンの *in vitro* 代謝試験が実施された。¹⁴C-ケトプロフェン (57 mCi/mmol、純度：99.6%) をラット肝ミクロソームでは 2 及び 5 μ M、牛肝ミクロソームでは 5 μ M の濃度で 0 及び 1 時間、1 又は 2 mg/mL のミクロソーム蛋白濃度、37°C の条件下でインキュベートした。また、ラット肝ミクロソームについて¹⁴C-ケトプロフェン濃度 5 μ M、ミクロソーム蛋白濃度 1 mg/mL で 0、0.25、0.5、1 及び 2 時間インキュベートし、タイムコースを検討した。さらにラット及び牛肝ミクロソームについて補酵素 UDPGA 存在下で、¹⁴C-ケトプロフェン濃度 5 μ M、ミクロソーム蛋白濃度 1 mg/mL で 0 及び 1 時間インキュベートし、グルクロナイド生成を検討した。各反応液中の放射能測定及び代謝物分析は LSC 及びラジオ LC/MS で実施した。

検出された代謝物の放射能分布を表 29～表 32 に示した。

2 及び 5 μ M のケトプロフェンは 1 又は 2 mg/mL のラット肝ミクロソーム内で安定しており、1 又は 2 時間のインキュベート後のケトプロフェン放射能は 93.6～94.8% を示した。ラット肝ミクロソームでは 1 又は 2 時間のインキュベートにより 4 種の代謝物が確認された。

1 又は 2 時間のインキュベート後のケトプロフェンの放射能は、ラット肝ミクロソームで 93.6～94.8%、牛肝ミクロソームではターンオーバーがやや高く 82.9 又は 75.8% を示した。ケトプロフェンの他、ラット及び牛肝ミクロソームとも、4 種の代謝物が検出され、主要代謝物である M1 の放射能はラット肝ミクロソームで 1.1～1.26%、牛肝ミクロソームで 13.8 又は 20.9% を示した。両ミクロソームとも、M6、M7 及び M9 の放射能は 1% 未満であった。UDPGA 存在下では、1 時間のインキュベート終了時にケトプロフェンの放射能はラット及び牛肝ミクロソームにおいてそれぞれ 89.3 及び 91.5% を示した。主要代謝物は、牛肝ミクロソームでは M1 (3.5%)、ラット肝ミクロソームでは M14 (7.2%、M7 との共溶出) であった。両ミクロソームとも M6、M7、M9 の放射能は 1.5% 未満で、M9 は、速やかに生成され、UDPGA 存在下では UDPGA 非存在下と比較して高い放射能レベルを示したが、インキュベート時間の経過にともなって減少した。

以上の結果から、ラット及び牛肝ミクロソームにおいて、4 種の代謝物が生成され、主要代謝物として牛肝ミクロソームでは M1、ラット肝ミクロソームでは M1 及び M14 が生成されることが示された。牛とラットにおいて同じ代謝物が生成されることから、人が食する可能性がある牛のケトプロフェン代謝物は、各種毒性試験においてラットに

¹⁹ 雌雄合わせて 10 匹以上をプールした SD ラット肝ミクロソーム及び雌雄あわせて 3 頭をプールした牛肝ミクロソームを使用

ケトプロフェンを投与した際に体内で生成される代謝物と同様であることが示唆された。(参照 19、29)

表 29 $[^{14}\text{C}]$ -ケトプロフェン (2 μM) をラット肝ミクロソームでインキュベート後に検出された代謝物の放射能分布 (%)

代謝物	ミクロソーム蛋白濃度及びインキュベート時間			
	1 mg/mL		2 mg/mL	
	0	1	0	1
ケトプロフェン	95.46	94.24	94.87	93.58
M1	NQ	1.11	NQ	1.26
M6	NQ	0.55	NQ	0.71
M7	NQ	0.30	NQ	0.25
M9	0.28	0.08	0.11	NQ
総回収放射能	102	97.9	97.0	96.2

NQ : 測定閾値 (ピーク値 10 cpm) 未満

表 30 $[^{14}\text{C}]$ -ケトプロフェン (5 μM) をラット肝ミクロソームでインキュベート後に検出された代謝物の経時的放射能分布 (%)

代謝物	ミクロソーム蛋白濃度及びインキュベート時間							
	1 mg/mL					2 mg/mL		
	0	0.25	0.5	1	2	0	1	
ケトプロフェン	96.58	96.459	96.41	95.22	94.76	96.09	93.71	
M1	NQ	0.24	0.61	0.84	1.25	NQ	1.25	
M6	NQ	0.23	0.38	0.49	0.86	0.09	0.58	
M7	NQ	0.16	0.19	0.32	0.37	NQ	0.19	
M9	0.25	0.12	0.12	0.07	NQ	0.22	NQ	
総回収放射能	98.2	102	97.4	96.1	94.1	101	97.1	

NQ : 測定閾値 (ピーク値 10 cpm) 未満

表 31 $[^{14}\text{C}]$ -ケトプロフェン (5 μM) を牛肝ミクロソームでインキュベート後に検出された代謝物の放射能分布 (%)

代謝物	ミクロソーム蛋白濃度及びインキュベート時間			
	1 mg/mL		2 mg/mL	
	0	1	0	1
ケトプロフェン	96.00	82.91	94.75	75.79
M1	0.99	13.82	1.61	20.91
M6	0.05	0.08	NQ	NQ
M7	0.13	0.40	NQ	0.49
M9	0.12	NQ	0.25	NQ

総回収放射能	99.1	98.2	98.0	97.2
--------	------	------	------	------

NQ：測定閾値（ピーク値 10 cpm）未満

表 32 [14C]-ケトプロフェン（5 μM）を UDPGA 存在下のラット又は牛肝ミクロソームでインキュベート後に検出された代謝物の放射能分布（%）

代謝物	動物種及びインキュベート時間			
	ラット		牛	
	0	1	0	1
ケトプロフェン	93.68	89.34	93.53	91.45
M1	NQ	NQ	0.38	3.46
M6	NQ	0.06	NQ	0.18
M7	NQ	7.15 (M14) ^a	NQ	0.35
M9	0.40	0.08	1.29	NQ
総回収放射能	89.4	89.6	89.8	90.8

NQ：測定閾値（ピーク値 10 cpm）未満

a：M7とM14は放射能プロファイル上混在しているが、MS強度からM14が放射能の大部分を占めていると推定された（正確な分布は不明）。

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）

牛（去勢牛及び非妊娠牛、入荷時：8～14か月齢、投与開始時400～500 kg、雌雄各2又は3頭/群）に、ケトプロフェン注射剤を3日間反復皮下投与（ケトプロフェンとして3 mg/kg 体重/日）する残留試験が実施された。最終投与終了時から12、24、48、72、96及び120時間後に動物をと殺し、採取した腎臓、肝臓、筋肉（背最長筋）、脂肪（腎周囲）、注射部位（中心部、周辺部）についてケトプロフェン及びM1の組織中濃度をLC/MS/MSで測定（LOQ：10 μg/kg）した。

結果を表33及び表34に示した。

ケトプロフェンの組織中濃度は、最終投与から12時間後において注射部位中心部で最も高く、次いで腎臓、注射部位周辺部、脂肪、筋肉、肝臓の順で高値を示した。脂肪及び筋肉は最終投与から24時間後以降、腎臓、肝臓及び注射部位周辺部は48時間後以降、LOQ未満となった。注射部位中心は雄で最終投与から120時間後においても残留がみられたが、雌は96時間後以降、LOQ未満となった。

M1の組織中濃度は、最終投与から12時間後において腎臓で最も高く、次いで肝臓、注射部位中心部、注射部位周辺部、脂肪、筋肉の順で高値を示した。脂肪、筋肉及び注射部位周辺部は最終投与から24時間後以降、腎臓、肝臓及び注射部位中心部は48時間後以降、LOQ未満となった。（参照30）

表 33 牛を用いた残留試験におけるケトプロフェンの組織中濃度 (µg/kg) ^a

投与後時間	腎臓	肝臓	筋肉	脂肪	注射部位 ^b	注射部位周囲
12	823	10.3	25.0	37.5	2400 95300	719
24	108	11.9	<LOQ	<LOQ	6990 4210	27.1
48	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	782 50.9	<LOQ
72	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	101 11.6	<LOQ
96	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	31.3 <LOQ	<LOQ
120	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	42.0 <LOQ	<LOQ

a : 4頭 (6頭) の最小二乗平均値 (<LOQ は 5 µg/kg として算出)

b : 上段は雄、下段は雌の最小二乗平均値 (<LOQ は 5 µg/kg として算出)

表 34 牛を用いた残留試験における M1 の組織中濃度 (µg/kg) ^a

投与後時間	腎臓	肝臓	筋肉	脂肪	注射部位	注射部位周囲
12	754	249	18.5	22.7	180	80.7
24	78.3	13.0	<LOQ	<LOQ	52.7	<LOQ
48	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
72	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
96	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
120	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : 4頭 (6頭) の最小二乗平均値 (<LOQ は 5 µg/kg として算出)

(2) 残留試験 (豚)

a. 豚 (交雑種 (LWD)、2~3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/群) にケトプロフェン製剤を 1 日 1 回、3 日間筋肉内投与 (ケトプロフェンとして 3 mg/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。最終投与 1、2、3、5 及び 7 日後のケトプロフェン及び M1 の組織中濃度を LC/MS/MS (LOQ : 0.005 µg/g) により測定した。

各組織中のケトプロフェン濃度を表 35 に、M1 の濃度を表 36 に示した。ケトプロフェンは投与部位筋肉で最終投与 3 日後まで、肝臓、腎臓及び小腸では最終投与 2 日後まで検出され、以降はいずれの組織も LOQ 未満となった。M1 は、肝臓、腎臓及び投与部位筋肉で最終投与 1 日後のみ検出された。(参照 6)

表 35 豚における 3 日間筋肉内投与後の各組織中ケトプロフェン濃度① (μg/g)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)				
	1	2	3	5	7
肝臓	0.010~0.016	<0.005~0.008	<0.005	<0.005	/
腎臓	0.012~0.043	<0.005~0.006	<0.005	<0.005	/
小腸	0.010~0.017	<0.005~0.008	<0.005	<0.005	/
筋肉	<0.005	<0.005	<0.005	/	/
投与部位 筋肉	0.007~1.316	<0.005~0.056	<0.005~0.015	<0.005	<0.005
投与部位 周辺筋肉	<0.005~0.049	<0.005	<0.005	/	/
脂肪	<0.005~0.005	<0.005	<0.005	/	/

/ : 測定せず

表 36 豚における 3 日間筋肉内投与後の各組織中の M1 濃度① (μg/g)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)				
	1	2	3	5	7
肝臓	<0.005~0.008	<0.005	<0.005	<0.005	/
腎臓	<0.005~0.018	<0.005	<0.005	<0.005	/
小腸	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/
筋肉	<0.005	<0.005	<0.005	/	/
投与部位 筋肉	<0.005~0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
投与部位 周辺筋肉	<0.005	<0.005	<0.005	/	/
脂肪	<0.005	<0.005	<0.005	/	/

/ : 測定せず

- b. 豚 (交雑種 (LWD)、2~3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/群) にケトプロフェン製剤を 1 日 1 回、3 日間筋肉内投与 (ケトプロフェンとして 3 mg/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。最終投与 1、2、3、5 及び 7 日後のケトプロフェン及び M1 の組織中濃度を LC/MS/MS (LOQ : 0.005 μg/g) により測定した。

各組織中のケトプロフェン濃度を表 37 に、M1 の濃度を表 38 に示した。ケトプロフェンは、投与部位筋肉で最終投与 5 日後まで、肝臓、腎臓及び小腸では最終投与 7 日後まで検出された。M1 は、投与部位筋肉で最終投与 1 日後まで、肝臓では最終投与 2 日後まで、腎臓では最終投与 5 日後まで検出されたほかは LOQ 未満であった。

(参照 6)

表 37 豚における 3 日間筋肉内投与後の各組織中ケトプロフェン濃度② (μg/g)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)				
	1	2	3	5	7
肝臓	0.013~0.016	0.009~0.013	0.016~0.020	0.015~0.020	0.005~0.011
腎臓	0.023~0.138	0.011~0.050	0.010~0.020	<0.005~0.020	<0.005~0.007
小腸	0.015~0.042	0.010~0.017	0.009~0.016	0.010~0.018	<0.005~0.007
筋肉	<0.005~0.011	<0.005	<0.005	/	/
投与部位 筋肉	0.019~1.564	0.007~0.015	<0.005~0.009	<0.005~0.006	<0.005
投与部位 周辺筋肉	0.011~0.050	<0.005~0.006	<0.005	<0.005	/
脂肪	<0.005~0.015	<0.005~0.007	<0.005	<0.005	/

/ : 測定せず

表 38 豚における 3 日間筋肉内投与後の各組織中の M1 濃度② (μg/g)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)				
	1	2	3	5	7
肝臓	0.011~0.032	0.006~0.018	<0.005	<0.005	<0.005
腎臓	0.013~0.056	0.007~0.044	<0.005~0.015	<0.005~0.013	<0.005
小腸	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
筋肉	<0.005	<0.005	<0.005	/	/
投与部位 筋肉	<0.005~0.011	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
投与部位 周辺筋肉	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/
脂肪	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/

/ : 測定せず

3. 遺伝毒性試験

表 39 及び表 40 のとおり、ケトプロフェン及び M1 の遺伝毒性試験が実施された。

ケトプロフェンは、CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、染色体異常誘発性が疑陽性であったが、*in vivo* のマウス及びラット小核試験において陰性であったことから、ケトプロフェンは、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。M1 は *in vitro* 及び *in vivo* とも遺伝毒性はみられなかった。(参照 2、3、6、31、32、33、34)

表 39 *in vitro* 試験

試験/対象物質	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験/ ケトプロフェン及び M1	細菌	—	陰性
復帰突然変異試験/ ケトプロフェン	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	313～5,000 µg/plate (±S9)	陰性
復帰突然変異試験/ケ トプロフェン	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98 ^a 、TA100、TA1535、 TA1537, TA1538 ^a	125～1,000 µg/plate (±S9)	陰性
復帰突然変異試験 /M1	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535 ^b 、 TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	5～5,000 µg/plate (±S9)	陰性
染色体異常試験/ ケトプロフェン	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 (CHO 細胞)	—	陰性
	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 CHO 細胞	150～650 µg/mL (±S9) ^c	陰性
	CHL 細胞	<短時間処理法> 0.636～2.543 mg/mL (–S9) 0.318～2.543 mg/mL (+S9) <連続処理法> 0.15～0.75 mg/mL (24 時間) 0.05～0.65 mg/mL (48 時間)	疑陽性 ^d
遺伝子突然変異試験/ ケトプロフェン	CHO 細胞 HGPRT 遺伝子座	—	陰性
小核試験/M1	ヒト末梢血リンパ球	13.6、165、2,000 µg/mL (–S9、3 時間処理) 13.6、80.7、235 µg/mL (–S9、24 時間処理) 200、1,397、2,000 µg/mL (+S9、3 時間処理)	陰性

—：詳細不明

a：1000 µg/plate (+S9)で成育阻害

b：5000 µg/plate (–S9)で成育阻害

c：4 時間処理

d：S9 存在下の短時間処理法で異常細胞出現頻度²⁰が 5%以上 10%未満であったため、疑陽性と判定された。

²⁰ 判定基準：陰性—5%未満、疑陽性—5%以上 10%未満、陽性—10%以上

表 40 *in vivo* 試験

試験/対象物質	試験対象	用量	結果
小核試験/ ケトプロフェン及びM1	マウス骨髄細胞	—	陰性
小核試験/ ケトプロフェン	マウス骨髄細胞	75、150、300 mg/kg 体重、単 回腹腔内投与(投与 24 及び 48 時間後)	陰性
	ラット末梢血網状赤血球	10、20、40 mg/kg 体重/日、2 日間反復経口投与	判定不可 ^a
	ラット骨髄細胞	2.5、5、10 mg/kg 体重/日、単 回経口投与	陰性

—：詳細不明

a：過量投与に起因する胃腸管障害による反応性の造血充進のため

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス及びラット)

マウス (dd 系) 及びラット (Wistar 系) を用いたケトプロフェンの経口、腹腔内又は皮下投与による急性毒性試験の結果を表 41 に示した。

表 41 マウス及びラットにおけるケトプロフェン単回投与による
LD₅₀ (mg/kg 体重)

投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	700 (583~840)	560 (427~734)	235 (183~301)	250 (185~338)
腹腔内	475 (365~618)	430 (344~538)	155 (122~197)	80 (54~118)
皮下	650 (585~722)	600 (560~642)	175 (138~222)	162 (129~204)

() は 95%信頼区間を示す

ケトプロフェンの単回経口投与により、マウス及びラットでは次のような毒性徴候がみられた。

マウスでは、投与 7 日後までに 200 mg/kg 体重以上の投与で経日的な死亡数の増加がみられた。1,000 mg/kg 体重超の投与では、投与 30 分後より鎮静及び軽度の歩行障害が観察された。剖検の結果、400 mg/kg 体重以上の投与で胃壁のびらん又は潰瘍、腸管弛緩、腹水の貯留、肝臓及び脾臓の肥大傾向がみられた。

ラットでは、150 mg/kg 体重以上の投与で下痢、食欲不振及び衰弱が、400 mg/kg 体重以上の投与で鎮静状態が観察された。1,000 mg/kg 体重以上の投与では、24 時間以内に死亡例がみられ、それ以下の投与量では経日的に死亡数の増加がみられた。剖検では、300 mg/kg 体重以上の投与で、胃壁のびらん、腹水の貯留、肝臓及び脾臓の肥大傾向がみられた。(参照 6、10)

(2) 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ)

経口及び非経口経路による単回投与急性毒性試験が実施された。マウス、ウサギ及び

イヌでは、全ての投与経路（経口、皮下、腹腔内）において、LD₅₀は約 500 mg/kg 体重であった。ラットでは、30～480 mg/kg 体重とかなり変動のある結果であった。他の NSAIDs で通常観察される臨床症状が報告された。（参照 2～4）

マウスの経口 LD₅₀は、32 mg/kg 体重（雌雄）、55 mg/kg 体重（雄）、91 mg/kg 体重（雌）、160 mg/kg 体重（雌雄）及び 475 mg/kg 体重（新生児）が知られている。

筋肉内投与 LD₅₀は、ラットの雄で 69 mg/kg 体重、雌で 75 mg/kg 体重、ウサギの雌雄で 470 mg/kg 体重、イヌの雌雄で 600 mg/kg 体重が報告されている。（参照 2～4）

マウスを用いたケトプロフェンの 5 日間経口投与（60、90、133、200、300 又は 450 mg/kg 体重/日）による毒性試験が実施された。投与後 8 日間の観察期間が設けられた。LD₅₀は、5 日間で 180 mg/kg 体重/日（95%信頼限界：133～243 mg/kg 体重/日）であった。（参照 2～4）

ラット（離乳期及び成獣）を用いた 5 日間の投与（離乳期：18、27、40、60、90 又は 135 mg/kg 体重/日、成獣：12、18、27、40、60 又は 90 mg/kg 体重/日）による毒性試験が実施された。離乳期ラットの LD₅₀は 170 mg/kg 体重/日（95%信頼限界：111～261 mg/kg 体重/日）、成獣ラットの LD₅₀は 13 mg/kg 体重/日（95%信頼限界：10～16 mg/kg 体重/日）であった。（参照 2～4）

5. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（10 匹/群）を用いたケトプロフェンの 4 週間混餌投与（0、6、12、25 又は 50 mg/kg 体重/日、50 mg/kg 体重/日の投与期間は 1 週間未満）による亜急性毒性試験が実施された。

25 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 50 mg/kg 体重/日投与群の 10 例全例が死亡した。死亡前に衰弱、被毛状態不良、腹部膨満、泌尿・生殖部の糞尿による汚れが認められた。

剖検で腹膜炎、小腸の漿膜間癒着及び腹腔に青白い線維状の沈着物が認められた。25 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量及び摂餌量の減少、糞に潜血が認められた。25 mg/kg 体重/日投与群で小腸の癒着、拡張、淡色化及び肥厚、脾臓の腫大、肝臓の腫大及び淡明化、被膜の肥厚及び肝臓への癒着、腸間膜リンパ節の腫大が認められ、12 mg/kg 体重/日以上投与群で空腸と回腸のうっ血が認められた。

12 mg/kg 体重/日投与群で空腸と回腸のうっ血が認められたことから、NOAEL は 6 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4）

(2) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、9 週齢、雌雄各 5 匹/群）を用いたケトプロフェン（純度：99.7%）の 28 日間強制経口投与（0²¹、2、4 又は 8 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実

²¹ 溶媒（1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween[®]80 逆浸透水溶液）

施された。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、機能観察総合評価 (FOB)、自発運動量観察、血液学 (凝固系を含む) 及び血液生化学検査、尿検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 42 に示した。

死亡はみられず、一般状態、FOB 及び自発運動量観察において被験物質投与の影響はみられなかった。尿検査で雄にみられた尿 pH の低値と被験物質投与との関連は不明であるが、変動は背景値の範囲であり毒性学的に重要ではないと判断した。4 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄でみられた腎臓相対重量の高値は、統計学的に有意であるため被験物質投与に関連する変化であるが変動は背景値の範囲であり、腎障害を示唆する臨床病理学的な変化もみられなかったことから毒性学的に重要ではないと判断した。全投与群の雌でみられた体重増加抑制及び摂餌量減少は、統計学的に有意ではなかったことから毒性学的に重要ではないと判断した。8 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌でみられた網状赤血球数高値は統計学的に有意ではあるが、背景値の範囲であり毒性学的に重要ではないと判断した。また、腎尿細管上皮肥大は尿細管の変性、壊死又は炎症がみられないことから、有害影響ではないと考えた。(参照 37)

食品安全委員会は、2 mg/kg 体重/日以上の雌雄で腺胃部に好酸球性炎がみられたことから、最小毒性量 (LOAEL) を 2 mg/kg 体重/日と判断した。

表 42 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
8	胃 (腺胃部) : 潰瘍 胃 (無腺部) : 空胞変性	フィブリノーゲン高値 T-Chol 高値 回腸 : 腫瘍 (剖検) 回腸 : 潰瘍
4	胃 (腺胃部) : びらん	胃 (腺胃部) : びらん及び潰瘍
2 以上	胃 (腺胃部) : 好酸球性炎	胃 (腺胃部) : 好酸球性炎

(3) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、4 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたケトプロフェンの 30 日間経口投与 (0、5、10、25 又は 50 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 43 に示した。

投与期間中に 25 mg/kg 体重/日投与群の雄 6 例及び雌 3 例並びに 50 mg/kg 体重/日投与群の全例が死亡した。死亡例はいずれも下痢、食欲不振を伴い、体重減少が顕著となり衰弱死した。剖検では、腸管弛緩、腹腔内臓器の癒着、腹水貯留等がみられた。

体重では、雌雄共に 10 mg/kg 体重以上投与群で有意な増加抑制がみられ、最終体重は低値を示した。摂餌量及び飲水量の減少は 25 mg/kg 体重/日以上投与群でみられ、25 mg/kg 体重/日投与群では投与中期から、50 mg/kg 体重/日投与群では投与初期からみられた。

血液学的検査では、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb の減少及び好中球百分比の増加が、雌で Ht の減少がみられ、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でリンパ球百分比の減少がみられた。

血液生化学的検査では、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で T.Bil の増加がみられたが、食品安全委員会は、投与の影響ではあるが毒性学的意義は低いと判断した。10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で TP の減少が、25 mg/kg 体重/日投与群の雄で A/G 比及び Glu の減少が、雌で A/G 比及び ALT の増加がみられた。

臓器重量では、25 mg/kg 体重/日投与群の雌で胸腺及び卵巣の絶対及び相対重量の減少がみられた。このほか、25 mg/kg 体重/日投与群の雄の脳、下垂体、心臓、肝臓及び精巣並びに雌の心臓及び腎臓に絶対重量の減少及び相対重量の増加がみられたが、体重減少に伴う変化と考えられた。

剖検では、5 mg/kg 体重/日投与群で腸間膜リンパ節の肥大及び胃壁の軽度のびらんがみられ、25 mg/kg 体重/日投与群で胃壁のびらんのほか、腹腔内臓器癒着、腸間膜リンパ節の肥大等がみられた。

試験終了時の病理組織学的検査では、剖検で認めた胃壁のびらんなどは明らかな変化として捉えられなかった。(参照 6、10)

食品安全委員会は、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で最終体重の低値、雌で血液生化学的所見の変化がみられたことから、本試験における NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。

表 43 ラットを用いた 30 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (6/10 例) ・Hb 減少及び好中球百分比増加 ・A/G 比及び Glu の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (3/10 例) ・Ht 及び Hb 減少並びに好中球百分比増加 ・A/G 比及び ALT 増加 ・胸腺及び卵巣の絶対及び相対重量減少
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・最終体重低値 	<ul style="list-style-type: none"> ・最終体重低値 ・リンパ球百分比減少 ・TP の減少
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 5 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラットを用いたケトプロフェンの 5 週間経口投与 (0、2、6 若しくは 18 mg/kg 体重/日又は 0、27 若しくは 36 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

18、27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が、6、18、27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群の雄と 36 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められた。27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で Hb、Ht 及び RBC の著しい低下と WBC の増加がみられた。

27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で脾臓及び副腎重量の増加、前立腺、卵巣及び子宮頸部重量の減少がみられ、18 mg/kg 体重/日投与群の雌で脾臓重量の軽度な増加がみられ

た。

組織学的検査から、18 mg/kg 体重/日以上投与群で胃粘膜の潰瘍が、27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で臓側腹膜に炎症性変化を伴う小腸潰瘍が認められた。これらの投与量での脾臓への影響は、赤脾髄の WBC 増加、幹細胞と巨核球の増殖及び細網症であった。18 mg/kg 体重/日以上投与群で、腎臓に顆粒又はタンパク性球状体で満たされた皮質又は髓質の拡張尿細管が観察され、36 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に両側の精巣の萎縮及び間細胞の腫大がみられた。

6 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められたことから、NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

(5) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラットを用いたケトプロフェンの 3 か月間強制経口投与 (0、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が認められたが、ほとんどが腸の潰瘍及び腹膜炎が原因であった。12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で投与による腹痛の症候及び蒼白が認められ、24 mg/kg 体重/日投与群ではそれらの強さ及び頻度が増大した。12 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 24 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。12 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 24 mg/kg 体重/日投与群において、Hb、Ht 及び RBC の著しい減少を示し、正色素性貧血が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群で多核球増加症を伴う白血球増加症が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群で肝重量の増加が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 12 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で脾臓及び副腎の重量が増加した。24 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でそれぞれ子宮角及び前立腺の重量が減少した。

胃の組織学的検査では、全投与群で粘膜下浮腫が、12 mg/kg 体重/日投与群で拡張腺管及び脱分化した腺管が、24 mg/kg 体重/日投与群で絨毛膜硬化症 (sclerosis of the chorion)、6 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で小さな潰瘍が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群で、小腸に潰瘍、筋肉及び漿膜層の炎症、腹膜炎が認められた。脾臓では、全投与群で造血が明瞭で、12 mg/kg 体重/日投与群で腫大が、24 mg/kg 体重/日投与群で梗塞が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で精子形成阻害、24 mg/kg 体重/日投与群で腎臓に遠位尿細管の変形が認められた。

全投与群で胃腸管及び脾臓に組織学的変化が存在したため NOAEL を設定することはできず、LOAEL は 6 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

(6) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、投与開始時 6~7 週齢、体重 : 175~284 g (雄)、145~222 g (雌)、雌雄各 10 匹/群) を用いたケトプロフェン (純度 : 99.7%) の 13 週間強制経口投与 (ケトプロフェンとして 0²²、0.05、0.1、0.5 又は 1 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。また、追加で雌雄各 5 匹/群に溶媒のみ又はケトプロフェン 1 mg/kg 体重/

²² 溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween[®]80 逆浸透水溶液)

日を 13 週間強制経口投与し、4 週間休薬することで回復性の検討に供した。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科検査、血液学（凝固系を含む）及び血液生化学検査、尿検査、便潜血検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 44 に示した。

被験物質投与に関連した死亡はみられず、一般状態、眼科検査、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、便潜血検査、臓器重量及び剖検において被験物質投与の影響はみられなかった。1 mg/kg 体重/日投与群の休薬後の動物では、腎乳頭の変性/壊死を除いて腎臓及び腺胃に所見はみられなかった。

食品安全委員会は、腎乳頭の変性/壊死及び腺胃のびらん/潰瘍が 0.5 mg/kg 体重/日以上雄でみられたことから、NOAEL は 0.1 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 20）

表 44 ラットを用いた 13 週間反復経口投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1	腎乳頭：変性/壊死 腎皮質：尿細管変性壊死	腎乳頭：変性/壊死 胃（腺胃部）：びらん/潰瘍
0.5	腎乳頭：変性/壊死 胃（腺胃部）：びらん/潰瘍	毒性影響なし
0.1	毒性影響なし	

(7) 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、4 週齢、雌雄 15 匹/群）を用いたケトプロフェンの 6 か月間経口投与（0、3、6 又は 9 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 45 に示した。

投与期間中に 6 mg/kg 体重/日投与群の雄 8 例並びに 9 mg/kg 体重/日投与群の雄 10 例及び雌 3 例が死亡した。死亡例は、いずれも非特異的な全身性の症状を示し、剖検所見では胃の膨満、腸管弛緩、リンパ節肥大等が観察された。

最終体重、摂餌量及び飲水量に、群間の差はみられなかった。

血液学的検査では、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で WBC の増加が、雌で Ht の減少が、9 mg/kg 体重/日投与群の雌で Hb の減少がみられた。3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 6 mg/kg 体重/日投与群の雌で白血球の百分比に変化がみられた。

血液生化学的検査では、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で TP の減少がみられた。

剖検では、投与の影響はみられなかった。

臓器重量では、6 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の減少が、9 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、全群で肺の炎症性変化がみられたが、対照群に死亡がみられないことから、投与により衰弱した結果肺症状が強く現れたものと考えられた。（参照 6、10）

食品安全委員会は、3 mg/kg 体重/日投与群の雄で白血球百分比の変化等が、6 mg/kg

体重/日投与群の雌で白血球百分比の変化、Ht の減少等がみられていることから、雄ではNOAELを設定することはできず、LOAELを3 mg/kg 体重/日、雌ではNOAELを3 mg/kg 体重/日と設定した。

表 45 ラットを用いた6か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
9 mg/kg 体重/日	・死亡 (10/15 例)	・死亡 (3/15 例) ・Hb 減少 ・好中球百分比及び好酸球百分比増加 ・腎臓の絶対及び相対重量増加
6 mg/kg 体重/日以上	・死亡 (8/15 例) ・WBC 増加 ・肝臓の絶対及び相対重量の減少 (6 mg/kg 体重/日のみ)	・Ht 減少及びリンパ球百分比減少 ・TP 減少
3 mg/kg 体重/日以上	・リンパ球百分比減少及び好中球百分比増加	3 mg/kg 体重/日 毒性所見なし

(8) 4週間亜急性毒性試験 (イヌ、筋肉内投与) <参考資料²³⁾>

イヌ (ビーグル種、11 か月齢、雌雄各 2 匹/群) を用いたケトプロフェンナトリウム塩の4週間筋肉内投与 (0、1、3 又は 9 mg/kg 体重/日、6 日/週投与) による亜急性毒性試験が実施された。9 mg/kg 体重/日投与群では投与量を二つに分割して投与した。

その結果、9 mg/kg 体重/日投与群及び対照群で投与直後から数分間に投与部位の一過性の振戦がみられたのみであった。(参照 6、11)

(9) 5週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌを用いたケトプロフェンの5週間混餌投与 (0、2、6、18 又は 36 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。18 mg/kg 体重/日投与群で高頻度の嘔吐及び進行性の衰弱、36 mg/kg 体重/日投与群で出血性の下痢、高頻度の嘔吐及び衰弱に伴う運動失調が起きた。病状が認められたイヌは体重も減少した。

18 mg/kg 体重/日以上投与群で Hb、Ht 及び RBC が減少し、6 mg/kg 体重/日以上投与群で RBC 及び WBC が増加した。36 mg/kg 体重/日投与群で血漿ブロムサルファレイン停滞の軽度の増加、18 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 36 mg/kg 体重/日投与群の雄でフィブリノーゲンの軽度の増加、18 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 36 mg/kg 体重/日投与群の雄で沈降速度の軽度の上昇が認められた。

18 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で脾臓重量が、36 mg/kg 体重/日投与群で前立腺重量が減少した。18 mg/kg 体重/日以上投与群で胃の潰瘍が、36 mg/kg 体重/日投与群で小腸の潰瘍が認められた。6 mg/kg 体重/日投与群で腸の炎症及びうっ血が、18 mg/kg 体重/

²³⁾ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

日投与群で出血、浮腫及びうっ血が認められた。36 mg/kg 体重/日投与群で肝臓に、大型細胞と巨核球の浸潤を伴った炎症反応（主としてクッパー細胞の変化を伴う類洞白血球増加症）が認められた。36 mg/kg 体重/日投与群の雄では精子形成の阻害、溶解又は萎縮した精細管及び前立腺の萎縮が認められ、18 mg/kg 体重/日以上投与群では腎臓に尿細管の変化が認められた。

6 mg/kg 体重/日投与群で RBC 及び WBC が増加したこと並びに腸の炎症及びうっ血が認められたことから、NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4）

（10）3 か月間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種）を用いたケトプロフェンの 3 か月間強制経口投与（0、6、12 若しくは 24 mg/kg 体重/日を 1～2 回/日、又は 0、3 若しくは 6 mg/kg 体重/日を 2 回/日）による亜急性毒性試験が実施された。

24 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が死亡した。24 mg/kg 体重/日投与群の残り及び 6 mg/kg 体重/日投与群の 1 例は下痢、変色便（黒色便）及び食欲不振を示した。下痢は、12 mg/kg 体重/日投与群の雌にも認められた。24 mg/kg 体重/日投与群及び 12 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で体重が減少し、6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例は食欲不振により一時的に体重が減少した。6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例及び 24 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に再生性貧血（Hb、Ht 及び RBC の低下、網状赤血球の増加）及び白血球増加症が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群の雄の骨髓検査では赤芽球及び顆粒芽球の活性化を伴う過形成がみられた。24 mg/kg 体重/日投与群の他のイヌでは赤血球容積が軽度に減少した。24 mg/kg 体重/日投与群で、血清タンパク及び A/G 比の減少、高フィブリン血漿及び沈降速度の上昇が認められた。

24 mg/kg 体重/日投与群で、雄の脾臓重量及び雌の卵巣重量が減少した。全投与群で胃幽門部の潰瘍が認められ、投与量が増えるとともに重症度と頻度が増大した。小腸の潰瘍は、全投与群でみられたが一般的でなかった。24 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例とともに幾つかの精細管において異常な精子形成が認められ、12 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に異所性精巣及び発育不全精巣が認められた。直腸温度に関して薬剤による影響はなかった。

全投与群で胃腸管の潰瘍が存在したため NOAEL を設定することはできず、LOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4）

（11）13 週間亜急性毒性試験（サル）

サル（カニクイザル、投与開始時 27～31 か月齢、体重：2.0～2.7 kg（雄）、2.0～2.5 kg（雌）、雌雄各 4 匹/群）を用いたケトプロフェン（純度：99.3%）の 13 週間強制経口投与（0²⁴、3、9 又は 27 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科検査、血圧及び心電図検査、血液学（凝固系を含む）及び血液生化学検査、尿検査（生化学を含む）、便潜血検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

²⁴ 溶媒（1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween[®]80 逆浸透水溶液）

死亡例はみられなかった。体重、摂餌量、眼科検査、血圧、心電図、血液生化学検査、尿検査、便潜血検査、臓器重量及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連する有害影響はみられなかった。(参照 26)

食品安全委員会は、嘔吐及び嘔吐物の発現頻度増加が 9 mg/kg 体重/日以上での雌でみられたことから、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と判断した。

表 46 サルを用いた 13 週間反復経口投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
27	嘔吐及び嘔吐物の発現頻度増加 フィブリノーゲン高値	嘔吐及び嘔吐物の発現頻度増加 フィブリノーゲン高値
9	毒性影響なし	嘔吐及び嘔吐物の発現頻度増加
3		毒性影響なし

(12) 6 週間亜急性毒性試験 (ヒヒ)

ヒヒを用いたケトプロフェンの 6 週間経口投与 (0、12 又は 24 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。別のグループには 6 mg/kg 体重/日を 4 週間経口投与し、その後 2 週間ごとに 48、96 又は 192 mg/kg 体重/日を投与した。

12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群では、死亡例も毒性徴候もなく、体重も増加した。192 mg/kg 体重/日投与群で毒性影響が認められた。6 及び 96 mg/kg 体重/日投与群では体重増加が認められたが、48 及び 192 mg/kg 体重/日投与群で体重減少が認められた。192 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量、赤血球パラメータ、血清酵素及びタンパクの軽度の減少、WBC 及び血清尿素の軽度の増加が認められた。96 及び 192 mg/kg 体重/日投与群で尿 pH が軽度に低下し、192 mg/kg 体重/日投与群で尿中に赤血球、血色素及び胆汁塩が検出された。24 mg/kg 体重/日投与群と 48 mg/kg 体重/日以上投与群で便潜血が認められた。

剖検から、6~192 mg/kg 体重/日投与群で幽門洞に潰瘍が、12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で胃に点状の出血又は灰色の病巣が認められた。6~192 mg/kg 体重/日投与群で腎臓に斑点状のうっ血及び出血がみられた。病理組織学的検査から、6~192 mg/kg 体重/日投与群と 12 mg/kg 体重/日の雄 1 例に胃腸の潰瘍が認められた。全投与群で、胃腸に線維症及び慢性炎症性細胞浸潤を伴う粘膜の厚みの減少を示す動物が認められた。6~192 mg/kg 体重/日投与群で、十二指腸潰瘍、十二指腸腺 (Brunner 腺) の拡張及び腎乳頭の局所的壊死を示す動物が観察された。

全投与群で、線維症及び慢性炎症性細胞浸潤を伴う粘膜の厚みの減少が認められたことから、NOAEL を設定することはできず、LOAEL は 6 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 105 週間発がん性試験 (マウス)

マウスを用いたケトプロフェンの 105 週間飲水投与 (0、4、8、16 又は 32 mg/kg 体重/日) による発がん性試験が実施された。

32 mg/kg 体重/日投与群で、死亡率が試験の後半に高くなった。腫瘍の発生率は、対照群と同じであった。32 mg/kg 体重/日投与群の雄で、腸アミロイド症の増加が認められたが、雌ではみられなかった。体重増加に投与による差はなく、胃腸管の潰瘍を含む全ての病理組織学的検査所見は、対照群と投与群で同様な頻度でみられた。発がん性はみられなかった。(参照 4)

(2) 78 週間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (CD 系、雌雄各 35 匹 (高用量群のみ 50 匹) /群) を用いたケトプロフェンの 78 週間混餌投与 (ケトプロフェンとして 0、4.5、7.5 又は 12.5 mg/kg 体重/日相当) による慢性毒性試験が実施された。一般状態観察、眼科検査、尿検査、便潜血検査、血液学的検査及び血液生化学検査を行い、投与開始から 26 週間後に各群 10 匹、78 週間後に全生存個体を剖検し、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 47 に示した。

体重、摂餌量、摂水量及び飼料効率、眼科検査、血液生化学検査並びに腫瘍性病変の種類及び発生頻度について被験物質投与の影響はみられなかった。

食品安全委員会は、4.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腎臓に肉眼的及び組織学的変化 (腎皮質菲薄化を伴う癒痕形成、腎乳頭部尿細管の変性、尿細管拡張、間質線維化等) がみられたことから、LOAEL を 4.5 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性はみられなかった。(参照 4、38)

表 47 ラットを用いた 78 週間混餌投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
12.5	死亡率増加 尿中赤血球増加 WBC 及び好中球数高値 小腸漿膜小結節 回腸：潰瘍	死亡率増加 尿中赤血球増加 WBC 及び好中球数高値 腎臓腫大 (片側) 腎臓：乳頭壊死及び乳頭部間質線維化 (乳頭部変形と短縮を伴う)
7.5 以上	便潜血陽性 赤血球パラメーター ^a 低値 網状赤血球の軽度の高値 腎臓腫大 (両側) 腎臓：乳頭部間質線維化 (乳頭部変形)	毛づくろい行動減少 ^c 便潜血陽性 赤血球パラメーター ^a 低値 網状赤血球の軽度の高値 脾臓絶対及び相対重量高値

	と短縮を伴う) b、尿細管消失、絶対及び相対重量の高値	小腸癒着、小腸漿膜小結節 腸間膜リンパ節腫大 腎臓：尿細管変性(乳頭部)、尿細管消失、尿細管拡張、間質線維化及び細胞浸潤 回腸：潰瘍
4.5 以上	腎皮質菲薄化を伴う癒痕形成 腸間膜リンパ節腫大 ^d 腎臓：尿細管変性 ^e (乳頭部)、尿細管拡張、間質線維化及び細胞浸潤	腎臓絶対及び相対重量の高値 腎皮質菲薄化を伴う癒痕形成

a : RBC、Hb 及び PCV

b : 7.5 mg/kg 体重/日群のみ

c : 投与開始後 26~51 週まで

d : 4.5 及び 12.5 mg/kg 体重/日投与群

e : 4.5 及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群

(3) 91 週間発がん性試験 (ラット)

ラットを用いたケトプロフェンの 91 週間混餌投与 (0、3、4.5 又は 7 mg/kg 体重/日) による発がん性試験が実施された。投与期間終了後、13 週間の観察期間が設けられた。

投与群の死亡率は、対照群に比べ投与期間中及び投与後ともに増加した。7 mg/kg 体重/日投与群の雄及び全投与群の雌で飼育ゲージの糞板に赤い染みが頻繁にみられた。78 週から終了まで、4.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重減少が、4.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められた。

剖検では、7 mg/kg 体重/日投与群の雌で小腸の腫瘤、結節、腫大及び癒着が高頻度に認められた。全投与群で腎臓の乳頭歪曲、皮質癒痕化、腫大、出血又はうっ血、嚢胞性/浮腫性の腸間膜リンパ節が高頻度にみられた。病理組織学的検査から、全投与群で小腸に、肉芽組織の形成を伴う局所的潰瘍及び壊死が認められ、ある動物では、潰瘍や壊死を覆うような液体で満たされた薄壁の嚢胞が認められた。全投与群で、腎乳頭壊死の頻度の増大及び糸球体腎炎の重症化が認められた。全投与群の雌及び 7 mg/kg 体重/日投与群の雄で腸間膜リンパ節及び腎リンパ節の嚢胞性腫大が増加した。対照群及び投与群における腫瘍発生は同様であった。(参照 4)

(4) 104 週間発がん性試験 (ラット)

ラット (SD 系、約 5 週齢、雌雄各 100 匹/対照群、雌雄各 50 匹/投与群) を用いたケトプロフェンの 104 週間混餌投与 (ケトプロフェンとして 0、1.5、3.0 又は 6.0 mg/kg 体重/日相当) による発がん試験が実施された。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科検査、血液学的検査、剖検並びに病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 48 に示した。

6.0 mg/kg 体重/日投与群の雌は死亡数増加のため、投与 81 週で投与を中断し、基礎飼料に変更した後、投与 87 週で全生存個体 (生存率 : 26%) を剖検した。摂餌量、飼料効率 (投与開始後 13 週間まで)、眼科検査及び腫瘍性病変の発現頻度に被験物質投与の

影響はみられなかった。途中死亡及び安楽死に至る状態悪化の原因はケトプロフェン投与に関連すると考えられる腎病変（進行性糸球体腎症、腎盂腎炎、腎出血を除く）と判断した。

食品安全委員会は、1.5 mg/kg 体重/日以上での投与群の雌雄で腎乳頭壊死等がみられたことから、LOAELを1.5 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性はみられなかった。（参照 21）

表 48 ラットを用いた 104 週間発がん性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
6.0	体重増加抑制傾向 腎臓：進行性糸球体腎症（重症度増加） 腺胃：びらん/潰瘍、壊死 腸間膜リンパ節：リンパ球減少 腰部リンパ節：洞拡張	生存率低下 白血球数高値 ^a 、好中球数高値 ^a 副腎：皮質細胞空胞化 肝臓：小葉中心性肝細胞空胞化（発現頻度増加） 結腸：腔拡張
3.0 以上	腸間膜リンパ節：洞拡張 腎周囲リンパ節：嚢胞性リンパ節萎縮 前立腺の小型化（剖検） 膀胱炎、前立腺炎 精巣動脈周囲炎及び精細管萎縮	体重増加抑制又は抑制傾向 好中球数高値 ^b 腺胃：びらん/潰瘍、腹膜炎 腸間膜リンパ節：リンパ球減少 副腎：髓質過形成 副甲状腺：過形成 胸腺：退縮
1.5 以上	着色尿 ^c 腎臓：腫大、退色及び皮質癒痕（剖検） 精巣の小型化及び又は軟化（剖検） 腎臓：腎乳頭壊死	着色尿 ^c 腎臓：腫大、退色及び皮質癒痕（剖検） 腎臓：腎乳頭壊死、進行性糸球体腎症（発現頻度及び重症度増加） 胸骨/大腿骨：腎性骨異常栄養症

a：投与 76 週時

b：投与 38 週時

c：赤色/褐色尿（ヘム色素）

（5）52 週間慢性毒性試験（ヒヒ）＜参考資料²⁵＞

ヒヒ（1.5～2.5 歳、雌雄各 6 匹²⁶/群）を用いたケトプロフェンの 52 週間強制経口投与（0、4.5、9 又は 27 mg/kg 体重/日）による慢性毒性試験が実施された。

²⁵ 寄生虫が認められたため参考資料とした

²⁶ 各群 2 匹は投与 26 週間後に途中剖検

被験物質投与に関連する死亡及び臨床症状の発現はみられなかった。摂餌量、摂水量、眼科検査、血液学的検査、血液生化学的検査、便潜血検査、尿検査及び臓器重量では、被験物質投与の影響はみられなかった。27 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与初期に体重減少又は体重増加抑制がみられた。病理組織学的検査では、投与 26 週時の途中剖検例において、27 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で幽門部粘膜に軽微な炎症反応を伴った小壊死領域が、雌 1 例で粘膜の小うっ血巣がみられ、投与 52 週の最終剖検例では、胃、小腸又は大腸における粘膜固有層細胞浸潤、リンパ組織明瞭化、粘膜下織及び筋層の限局性壊死又は慢性炎症（しばしば寄生虫像と好酸球集簇を伴う）、うっ血並びに表層上皮欠損巣（しばしばうっ血及び/又は単核細胞と好酸球の浸潤を伴う）又は小潰瘍巣が、対照群を含む全投与群で観察され、一部の所見には消化管内寄生虫の関与が示唆された。（参照 39）

7. 生殖発生毒性試験

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

① 経口投与試験

雌ラットを用いたケトプロフェンの強制経口投与（0、3、6 又は 9 mg/kg 体重/日）による試験が実施された。被験物質は、交配前 2 週間、無処置の雄との交配期間（1～6 日）及び妊娠初期の 2 週間連続投与された。6 及び 9 mg/kg 体重/日投与群では投与量を分割して 3 時間間隔で投与した。

9 mg/kg 体重/日投与群では 6 例が死亡し、2 例でケトプロフェン投与による胃腸管の症状（胃腸管の出血及び穿孔性潰瘍）が認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群で平均着床数及び生存胎児数が減少したが、その他の繁殖指標に変化はなかった。対照群及び投与群の交配前の投与期間における体重増加は同程度であった。

6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で着床数と生存胎児数が減少したことから、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4）

雄ラットを用いたケトプロフェンの強制経口投与（0、3、6 又は 9 mg/kg 体重/日）による試験が実施された。雄に 67 日間投与後、無処置の雌と 6 日間交配した。6 及び 9 mg/kg 体重/日投与群では投与量を分割して 3 時間間隔で投与した。

6 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 9 mg/kg 体重/日投与群の 6 例が死亡し、9 mg/kg 体重/日投与群の 4 例でケトプロフェンによる胃腸管の症状（胃腸管の出血及び穿孔性潰瘍）が認められた。9 mg/kg 体重/日投与群で、投与 6 週まで、体重増加抑制が認められたが、その後回復した。雄の繁殖能力に投与による影響は認められなかった。

6 mg/kg 体重/日投与群で死亡がみられたことから、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4）

② 筋肉内投与試験<参考資料²⁷>

ラット（SD 系、6 週齢の雄及び 12 週齢の雌、雌雄各 22～23 匹/群）を用いたケト

²⁷ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

プロフェンナトリウム塩の筋肉内投与（0、1、3 又は 6 mg/kg 体重/日）による試験が実施された。被験物質を生理食塩水に溶解し、雄には交配前 10 週間（6 日/週）、雌には交配前 2 週から妊娠 7 日まで、それぞれ投与した。

親動物の一般状態、体重、交尾及び妊娠の成立並びに着床数及び黄体数に、投与の影響はみられなかった。全ての投与群で、胎児死亡率が用量相関的かつ有意に増加した。投与群の胎児には軽度の骨化遅延が観察され、6 mg/kg 体重/日投与群では雄生存胎児の体重が有意な低値を示した。しかし、これらの変化と投与量との間に一定の関連は認められず、各群の胎児体重はいずれも背景データの正常範囲内であったことから、生存胎児の発育に影響はないと考えられた。また、催奇形性も認められなかった。

（参照 6、12）

（2）周産期投与試験（ラット）

ラット（SD 系、体重(妊娠 0 日)：215～270 g、25 匹/群）を用いた周産期投与試験が実施された。ケトプロフェン（純度：99.7%）を妊娠 14 日から授乳 6 日まで 1 日 1 回、反復経口投与（0²⁸、0.05、0.1、0.3、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重/日）した。母動物は、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を行い、自然分娩させて出産、出生児及び哺育状態を観察した。出生児は生死確認、一般状態観察、体重測定及び性別確認を行い、出生後 4 日に 1 腹あたり 8 匹（可能な限り雌雄各 4 匹）に調整し、出生 7 日後まで観察した。全生存母動物は授乳 7 日目に剖検に供した。

結果を表 49 に示した。

母動物では、1.0 mg/kg 体重/日投与群で 2 匹が四肢蒼白、体躯冷感及び難産を示し、それぞれ出産 0 日及び授乳 1 日目に安楽死され、いずれも剖検で子宮内に胎児遺残がみられた。0.5 mg/kg 体重/日投与群の 1 例は授乳 4 日目までに全出生児が死亡したため安楽死された。0.05 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が四肢蒼白及び難産を示し、出産途中（授乳 1 日目）に死亡したが、中間用量群（0.1～0.5 mg/kg 体重/日）で死亡の発現がなかったことから、被験物質投与とは無関係と判断した。妊娠及び授乳期間中の体重、体重増加量及び摂餌量に被験物質投与の影響はみられず、授乳 7 日目の計画剖検で被験物質投与に関連する異常や着床痕数（全着床痕及び胚死亡数²⁹）の変動はみられなかった。産児数、生存同腹児数、出生後の生存率及び性比に被験物質投与の影響はみられなかった。1.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた産児数及び生存同腹児数の低値については、背景値の範囲内であり、被験物質投与とは無関係と判断した。

児動物では一般状態及び体重（出生 1、4 及び 7 日後）に被験物質投与に関連する異常はみられなかった。

食品安全委員会は、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間の延長がみられたことから、母動物の分娩に関する NOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日と判断した。また、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で出生児生存率の低値がみられたことから、出生児の NOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 22）

²⁸ 溶媒（1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween[®]80 逆浸透水溶液）

²⁹ 着床痕数から出生児数を引いたものを指す。以降 7.（2）から（4）において同様。

表 49 ラットを用いた周産期投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	児動物 (出生児)
1	安楽死例 (2 匹) ^a 安楽死例: 四肢蒼白、体躯冷感及び難産	出生児生存率低値 (出生 0~1 日)
0.5 以上	妊娠期間延長	
0.3 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

a : 出産日及び出産翌日にそれぞれ 1 匹

(3) 周産期 (分娩期休薬) 投与試験 (ラット)

ラット (SD 系、体重(妊娠 0 日) : 219~276 g、10 匹/群) を用いた周産期投与試験が実施された。ケトプロフェン (純度 : 99.7%) を妊娠 10 日から授乳 6 日 (但し妊娠 17 日から授乳 1 日まで休薬) まで、又は妊娠 11 日から授乳 6 日 (但し妊娠 18 日~授乳 1 日まで休薬) まで、1 日 1 回、反復経口投与 (0³⁰、0.1、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日) した。母動物は、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を行い、自然分娩させて出産、出生児及び哺育状態を観察した。出生児は生死確認、一般状態観察、体重測定及び性別確認を行い、出生後 4 日に 1 腹あたり 8 匹 (可能な限り雌雄各 4 匹) に調整し、出生 7 日後まで観察した。全生存母動物は授乳 7 日目に剖検に供した。

結果を表 50 に示した。

母動物では、妊娠 11~17 日/授乳 2~6 日投与では体重及び摂餌量への影響はみられなかった。妊娠 10~16 日投与/授乳 2~6 日及び妊娠 11~17 日/授乳 2~6 日投与とも、死亡はみられず、一般状態、妊娠期間、出産、剖検所見及び着床痕数 (全着床痕及び胚死亡数) に被験物質投与の影響はみられなかった。妊娠 11~17 日/授乳 2~6 日投与において 0.5 及び 1 mg/kg 体重/日投与群でみられた妊娠期間の有意な延長は対照群における背景値を下回る妊娠期間の短縮によるものと判断した。妊娠 10~16 日/授乳 2~6 日投与の 2 mg/kg 体重投与群と妊娠 11~17 日/授乳 2~6 日投与の 0.1 及び 1 mg/kg 体重/日投与群でみられた着床痕数の低値は統計学的有意差がなく、着床は被験物質投与開始前の事象であることから被験物質投与とは無関係と判断した。

妊娠 10~16 日/授乳 2~6 日投与及び妊娠 11~17 日/授乳 2~6 日投与とも、産児数、生存同腹児数、性比、出生後生存率 (生後 0 日、0~1 日、1~4 日、0~4 日及び 4~7 日まで) に被験物質投与の影響はみられなかった。

児動物では、死亡数、一般状態、体重、体重増加量に被験物質投与の影響はみられなかった。妊娠 10~16 日/授乳 2~6 日投与の 2 mg/kg 体重/日投与群と妊娠 11~17 日/授乳 2~6 日投与の 1 mg/kg 体重/日投与群でみられた産児数の低値は着床数の低値に起因するもので被験物質投与とは無関係と判断した。

食品安全委員会は、妊娠 10~16 日/授乳 6 日投与の 2 mg/kg 体重/日投与群において

³⁰ 溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween[®]80 逆浸透水溶液)

体重増加抑制、体重減少及び摂餌量低値がみられたことから、母動物の一般毒性の NOAEL を 1 mg/kg 体重/日、分娩及び出生児では毒性影響がみられなかったことから、分娩及び出生児の NOAEL は最高投与量の 2 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 23)

表 50 ラットを用いた周産期投与（分娩期休薬）試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物		児動物	
	GD 10~16/LD2~6	GD 11~17/LD2~6	GD 10~16/ LD2~6	GD 11~17/ LD2~6
2	体重増加抑制 (GD 10~17) 体重減少 (LD 2~3) 摂餌量低値 (GD 10~17)	毒性影響なし	毒性影響なし	毒性影響なし
1 以下	毒性影響なし			

GD : Gestation day (妊娠日)

LD : Lactation day (授乳日)

(4) 2 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (SD 系、7 週齢、F₀ 世代：雌雄各 25 匹/群、F₁ 世代：雌雄各 25 匹) を用いた ケトプロフェン (純度：99.7%) の強制経口投与 (0、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg 体重/日) による、2 世代繁殖試験が実施された。F₀ 及び F₁ とも、交配前 70 日間投与した。また、雄は交配期間中から計画剖検前まで (F₀ : 128~134 日間、F₁ : 128~145 日間)、雌は交配期間、妊娠中及び 21 日間の児動物哺育期間 (但し妊娠 18 日~哺育第 1 日は休薬) 終了後の計画剖検前まで (F₀ : 121~134 日間、F₁ : 121~143 日間) 投与した。各世代の母動物は生死確認、一般状態観察、体重及び摂餌量測定並びに繁殖行動観察を行い、自然分娩させた。出生児 (F₁ 及び F₂) は離乳まで生死確認、一般状態観察、体重測定及び性別確認を行うとともに、出生 4 日後に可能な限り雌雄各 4 匹/腹に調整し、さらに、分娩 21 日後の離乳時に可能な限り雌雄各 1 匹/腹を選抜し、継代用動物 (F₁) を雌雄各 25 匹/群とした。出生 4 日後に間引かれた個体は体重測定を行い、F₂ の 1 匹/性/腹のみ剖検を行った。離乳後、各世代の親動物、選抜されなかった児動物 (F₁) 及び F₂ は剖検に供し、さらに各世代の親動物については、血液学検査、血液生化学検査及び尿検査を行い、雄は精子検査を行った。また、選抜されなかった児動物 (F₁) の 1 匹/性/腹については臓器重量を測定した。

毒性所見を表 51 に示した。

F₀ (親動物) では、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌で被験物質投与に関連すると考えられる死亡が 5 例又は安楽死が 1 例、被験物質投与との関連はないと考えられる死亡が 1 例みられた。0.1 及び 0.3 mg/kg 体重/日投与群の雌でそれぞれ 2 例死亡又は安楽死がみられたが、被験物質投与との関連はないと判断された。一般状態、体重、摂餌量、飼料効率、血液生化学検査、尿検査及び精子検査 (精子数、精子産生率、運動性及び形態) で投与に起因する毒性影響はみられなかった。3.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた母動物の妊娠後期及び哺育期 1~4 日の体重増加抑制は、胎児数低値等の影響と判断された。

親動物としての F₁ では被験物質投与に関連すると考えられる死亡（又は安楽死）はみられず、一般状態、体重、摂餌量、飼料効率、尿検査、精子検査（精子数、精子産生率、運動性及び形態）及び剖検で投与に起因する毒性影響はみられなかった。

児動物（F₁ 及び F₂）では、投与に起因する毒性影響は見られなかった。具体的には、性比、出生後の一般状態及び生存率（出生直後から出生 21 日後まで）、死亡数（F₁ 世代選抜時（F₁）及び出生 0～21 日（F₂）まで）、臓器重量並びに剖検（母動物死亡による安楽死個体含む）において投与に起因する毒性影響はみられなかった。また、F₁ の出生児の発育観察において、包皮分離又は膈開口の遅延はみられなかった。F₁ の 3.0 mg/kg 体重/日投与群の雄、F₁ の 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び F₂ の 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でみられた体重高値並びに F₁ の 3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた出生 1～4 日後の体重増加促進は妊娠期間延長に起因するものと判断された。

食品安全委員会は、親動物（F₁）では 0.1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎乳頭壊死がみられたことから、親動物の一般毒性の LOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日と判断した。母動物では 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間延長（F₀ 及び F₁）が、着床痕数低値（F₀）がみられたことから繁殖性の NOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日と判断した。児動物（F₁ 及び F₂）に毒性影響はみられなかったことから NOAEL は最高投与量である 3.0 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 24）

表 51 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の親動物における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/ 日)	F ₀		F ₁	
	雄	雌	雄	雌
3.0	腎臓絶対重量高値 空腸（漿膜）：腹膜炎 腺胃（粘膜下織）：好酸球性炎 腎臓：慢性進行性腎症 ^d 交尾率及び受胎率の低値	死亡又は安楽死 ^a 排糞減少、円背位及び削瘦 ^b 赤血球パラメーター低値 ^c 、網状赤血球数高値、赤血球容積分布幅高値 白血球数、好中球数、好酸球数及び血小板数の高値 APTT 低値 脾臓腫大 脾臓絶対及び相対重量高値 腎臓絶対及び相対重量高値 胃、十二指腸、盲腸及び結腸の漿膜：腹膜炎	MCV 及び MCH の高値 TP 及び Glb の低値 腎臓：慢性間質性腎炎 ^d 受胎率低値	RBC 低値、MCV 及び MCH の高値 GLB 低値 腎臓絶対及び相対重量の高値 腎臓：慢性間質性腎炎 ^d 受胎率低値

		腺胃、十二指腸、空腸及び盲腸：好酸球性炎（粘膜下織） 腺胃又は空腸：びらん/潰瘍 肝臓：髓外造血増加脾臓：髓外造血増加 交尾率及び受胎率の低値 産児数低値 生存同腹児数の低値 胚死亡数高値		
1.0 以上	腎臓相対重量高値 腺胃：びらん/潰瘍 腎臓：乳頭壊死	腎臓：乳頭壊死 妊娠期間延長 着床痕数低値	腎臓相対重量高値 腺胃：好酸球性炎	妊娠期間延長
0.3 以上	毒性影響なし ^f	毒性影響なし ^f	腎臓絶対重量高値 ^e	
0.1 以上			腎臓：乳頭壊死	腺胃：好酸球性炎 ^g 腎臓：乳頭壊死

GD : Gestation day、LD : Lactation day

a : 6 匹に腹膜炎が確認された。

b : 安楽死動物のみ

c : RBC、Ht 及び Hgb

d : 発現頻度及び重症度の増加

e : 1.0 mg/kg 体重/日群は除く

f : 0.3 mg/kg 体重/日群以下

g : 0.3 mg/kg 体重/日群は除く

(5) 器官形成期投与試験（ラット、筋肉内投与）＜参考資料³¹＞

ラット（SD 系、雌 20～23 匹/群）を用いたケトプロフェンナトリウム塩の筋肉内投与（0、1、3、6 又は 9 mg/kg 体重/日）による器官形成期投与試験が実施された。被験物質を妊娠 7 日から妊娠 17 日まで母動物に投与し、その一部（各群 20～23 匹）を妊娠 20 日に帝王切開して胎児を奇形学的に検査した。残りの母動物（各群 10 匹）は自然分娩させ、生後 4 週までの哺育状態と児の発育を観察した。また、離乳児の一部（雌雄各 1 匹/腹）を育成して 12 週齢時に交配し、F₁ 世代の生殖能力について検討した。

9 mg/kg 体重/日投与群で 21 例中 12 例が、6 mg/kg 体重/日投与群で 33 例中 1 例が死亡した。着床数及び胚死亡率に群間の差はみられず、投与群では胎児の発育が対照群より僅かに促進される傾向がみられた。催奇形性は認められなかった。また、生後観察の結果、投与群と対照群に差はみられず、次世代の生殖能力についても影響はみられなかった。（参照 6、13）

³¹ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

(6) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)

① 経口投与試験

ラットを用いたケトプロフェンの強制経口投与 (0、3、6 又は 9 mg/kg 体重/日) による周産期及び授乳期投与試験が実施された。被験物質の投与期間は、妊娠 15 日から分娩後 21 日までであった。

9 mg/kg 体重/日投与群で死亡率が増加し、早期死亡例ではケトプロフェンによる胃腸管障害が認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群において、妊娠 20 日に体重増加抑制が認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群で分娩遅延及び不完全分娩が認められ、全産児の死亡が対照群 1 例と 6 mg/kg 体重/日投与群 3 例に認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群で新生児の死亡率が増加し、9 mg/kg 体重/日投与群で分娩後 21 日の体重が減少した。新生児に奇形はみられなかった。

6 mg/kg 体重/日投与群での体重増加抑制及び分娩遅延/不完全分娩から、母動物の NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。6 mg/kg 体重/日投与群での産児数減少及び新生児の死亡率増加から、胎児及び生後の児に対する毒性の NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

② 筋肉内投与試験 <参考資料³²⁾>

ラット (SD 系、雌 22~24 匹/群) を用いたケトプロフェンナトリウム塩の筋肉内投与 (0、1、3 又は 6 mg/kg 体重/日) による周産期及び授乳期投与試験が実施された。被験物質の投与期間は、妊娠 17 日から離乳前日 (分娩後 4 週) までであった。

6 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制傾向がみられた。投与群で腸管の障害及び内臓の癒着に起因すると推測される分娩遅延や母動物の難産死がみられ、分娩時の衰弱に起因する哺育不良によると思われる出生児及び哺育児の死亡が散見された。分娩時の衰弱が比較的軽度であった母動物の哺育行動や児の発育に影響はみられなかった。次世代の生殖能力試験では 1 及び 3 mg/kg 体重/日投与群で産児数が有意に減少したが、それらの値はいずれも背景データの範囲内であったことから、その影響は小さいと考えられた。(参照 6、14)

(7) 発生毒性試験 (マウス)

マウスを用いたケトプロフェン強制経口投与 (0、3、6 又は 12 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。被験物質の投与期間は妊娠 5~15 日であり、6 及び 12 mg/kg 体重/日投与群では投与量を分割して投与した。

母動物に死亡はなく、投与されたマウスは全て妊娠 21 日までに出産した。対照群と投与群の間では、体重増加、胎児毒性 (1 腹あたりの吸収胚数及び産児数)、子宮内発育 (出生時児体重) 及び生後の成長 (出生から 30 日までの死亡数と児体重) に差はなかった。30 日齢時に観察した児動物に奇形は認められなかった。

母体毒性と胎児毒性の NOAEL は、本試験の最高用量である 12 mg/kg 体重/日と考え

³²⁾ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

られた。(参照 4)

マウス (ICR 系、90 日齢以上、20 匹/投与群及び 20 匹/対照群) を用いたケトプロフェンの強制経口投与 (0、3 又は 10 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。被験物質を母動物に妊娠 7 日から 13 日まで投与し、妊娠 18 日に帝王切開を実施して胎児を検査した。また、同じ投与条件下で、妊娠マウス (6 匹/群) にケトプロフェンを投与し、妊娠 18 日以降個別に飼育して自然分娩させ、児動物の生後発達を 3 週間にわたって観察した。

着床数、胚死亡数及び胎児体重に差は認められなかった。外表検査及び骨格検査では投与による影響はみられなかった。(参照 6、15)

児動物の生後発達を観察した試験では、各群における産児数及び出生児体重に差は認められなかったものの、離乳時において 3 mg/kg 体重/日投与群では対照群より高い離乳率を示し、同投与群の雄児動物及び全投与群の雌児動物に体重低下がみられた。体重低下は、離乳時における 1 腹当たりの児の平均体重が小さいものが 3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群に存在したためであった。また、3 mg/kg 体重/日投与群に曲尾と鎖肛を合併した 1 例がみられた以外、全例の外形及び行動は正常であった。生後 21 日の剖検で、各種臓器の形態的異常はみられなかった。(参照 6、15)

食品安全委員会は、投与の影響がみられなかったことから、これら 2 試験における母動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量である 10 mg/kg 体重/日と設定した。離乳時における投与群の児動物の体重低下については、投与群では児の離乳率が対照群の値を上回っていたことから類推すると低体重児が離乳まで生存したために生じた偶発的な差と考えられ、胎生期のケトプロフェンのばく露による児動物への影響は無視し得るものと判断した。催奇形性は認められなかった。

(8) 発生毒性試験 (ラット)

ラットを用いたケトプロフェンの強制経口投与 (0、3、6 又は 9 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。被験物質の投与期間は妊娠 5~15 日であり、6 及び 9 mg/kg 体重/日投与群では投与量を分割して投与した。

9 mg/kg 体重/日投与群の雌 7 匹が小腸潰瘍及び腹膜炎で死亡した。母動物に体重増加抑制は認められず、胎児毒性 (1 腹あたりの吸収胚数と生存胎児数)、子宮内発育 (生存胎児体重) に差はなかった。

母動物の NOAEL は、9 mg/kg 体重/日投与群で死亡がみられたことから 6 mg/kg 体重/日と考えられ、胎児毒性の NOAEL は本試験の最高用量である 9 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

ラット (SD 系、90 日齢以上、20 又は 21 匹/群) を用いたケトプロフェンの強制経口投与 (0、1 又は 3 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。被験物質を妊娠 9 日から 15 日まで投与し、妊娠 20 日に帝王切開を実施して胎児を検査した。また、同じ投与条件下で、妊娠ラット (5 匹/投与群、7 匹/対照群) にケトプロフェンを投与し、妊娠 20 日以降個別に飼育して自然分娩させ、児動物の生後発達を 4 週間にわたって観

察した。

着床数、胚死亡数及び胎児体重に差は認められなかった。外表検査及び骨格検査では投与による影響はみられなかった。(参照 6、15)

生後観察を実施した試験では、産児数に差は認められず、出生児体重は両投与群で増加した。離乳時において、投与群では対照群に比べ同等以上の離乳率を示した。3 mg/kg 体重/日投与群の雌児動物に体重低下がみられたがバラツキが大きく、雄児動物では対照群の値をやや上回っていた。児の外形及び行動は全て正常であった。生後 4 週の剖検では、対照群の 1 例に右側の腎水腫が観察されたのみであった。(参照 6、15)

食品安全委員会は、投与の影響がみられなかったことから、これら 2 試験における母動物に対する NOAEL を最高用量である 3 mg/kg 体重/日と設定した。離乳時における 3 mg/kg 体重/日投与群の雌児動物の体重低下については、個体差が大きく、雄児動物の平均体重はむしろ対照群の値を上回っていたことから、偶発的な変動と考えられ、胎生期のケトプロフェンのばく露による児動物への影響は無視し得るものと判断した。催奇形性は認められなかった。

(9) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、13 週齢 (交配時)、雌 25 匹/群) を用いたケトプロフェン (純度 : 99.7%) の強制経口投与 (0³³、0.3、1、4 又は 12 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。ケトプロフェン懸濁液を妊娠 6~19 日まで 1 日 1 回、反復経口投与した。母動物は、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を行い、妊娠 20 日に剖検及び帝王切開を実施して、胎児の外表、内臓及び骨格検査を行った。ただし、胎児に関しては、最高投与量である 12 mg/kg 体重/日について各種検査は実施していない。

結果を表 52 に示した。

母動物では、4 mg/kg 体重/日以下の投与群では死亡及び被験物質投与に関連する症状の発現はみられず、体重及び体重増加量、摂餌量、剖検並びに妊娠子宮重量に影響はみられなかった。また、帝王切開及び子宮内状況の観察において、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、性比及び胎児体重に影響はみられなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格検査において 4 mg/kg 体重/日以下の投与群では被験物質投与に関連する異常はみられなかった。

食品安全委員会は、12 mg/kg 体重/日投与群で被験物質投与に関連すると考えられる死亡、一般状態の悪化及び剖検所見がみられたことから、母動物の一般毒性に関する NOAEL を 4 mg/kg 体重/日と判断した。4 mg/kg 体重/日以下の投与群では、胚・胎児の生存及び成長、胎児の外表並びに内臓及び骨格検査において毒性影響がみられなかったことから、胚・胎児発生の NOAEL は 4 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性は 4 mg/kg 体重/日までみられなかった。(参照 25)

³³ 溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween[®]80 逆浸透水溶液)

表 52 ラットを用いた発生毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
12 ^a	死亡 (2 匹) ^b 又は安楽死 (1 匹) ^c 蒼白及び皮温冷感、鼻周囲赤色物 体重減少、摂餌量低値 胃腸管膨満、腸管癒着、パイエル板又は脂肪 の変色 (黄色)、子宮内暗赤色物、胸腺浮腫、 腎臓白色部、肝臓及び下垂体の退色、脾臓腫 大	
4 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

a : 一般状態悪化により、妊娠 6~10 日に全生存個体を安楽死

b : 妊娠 10 日

c : 妊娠 9 日

(10) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギを用いたケトプロフェン強制経口投与 (0、3、6 又は 12 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。被験物質の投与期間は妊娠 6~16 日であり、6 及び 12 mg/kg 体重/日投与群では投与量を分割して投与した。

12 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が、潰瘍及び腹膜炎により死亡した。12 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重減少が認められたが、その後回復した。6 mg/kg 体重/日以上投与群で吸収胚数が増加した。生存胎児の体重は、対照群及び投与群で同程度であり、投与に起因する内臓及び骨格異常は認められなかった。

母動物の NOAEL は 12 mg/kg 体重/日投与群での死亡及び体重減少から 6 mg/kg 体重/日、胎児毒性の NOAEL は 6 mg/kg 体重/日以上投与群での吸収胚数の増加から 3 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

ウサギを用いたケトプロフェンのカプセル経口投与 (0、2 又は 4 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。被験物質の投与期間は、妊娠 6~16 日であった。

4 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、死亡及び吸収胎児数が増加したことから、生存胎児数及び 1 腹あたりの平均生存胎児数が減少した。

母動物の NOAEL は、4 mg/kg 体重/日投与群での体重増加抑制及び摂餌量の減少から 2 mg/kg 体重/日と考えられた。胎児毒性の NOAEL は、4 mg/kg 体重/日投与群での死亡及び吸収胎児数の増加から 2 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

ウサギを用いたケトプロフェンの強制経口投与 (0、3、6 又は 12 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。被験物質の投与期間は、妊娠 6~16 日であった。3 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 6 mg/kg 体重/日投与群の 3 例が死亡又は瀕死のため安楽死処置した。

6 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与期間中、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認めら

れた。剖検により、3、6及び12 mg/kg 体重/日投与群で、それぞれ、2、3及び3例に円形の胃のびらん（特に胃底部）がみられ、6 mg/kg 体重/日投与群の2例では小腸の潰瘍が認められた。12 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数が有意に増加し、平均生存胎児数が有意に減少した。

全投与群で胃のびらんが認められたことから母動物のNOAELは設定できなかった。12 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数が増加し、平均生存胎児数が減少したことから、胎児毒性のNOAELは6 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照4）

ウサギを用いた発生毒性試験3試験の結果から、食品安全委員会は、母動物のNOAELを3 mg/kg 体重/日投与群で胃のびらんが認められたことから2 mg/kg 体重/日、胎児毒性のNOAELを4 mg/kg 体重/日投与群での死亡及び吸収胎児数の増加から3 mg/kg 体重/日と考えた。

（1 1）発生毒性試験（アカゲザル） <参考資料³⁴>

アカゲザル（2頭/対照群、3頭/投与群）を用いたケトプロフェンの胃カテーテルによる経口投与（0、30又は150 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。胃カテーテルを用いて妊娠23日から35日まで被験物質を投与し、妊娠59～61日に摘出した胎児を奇形学的に検査した。

母動物の一般状態には、投与後沈うつ症状が観察された程度で、特記すべき変化は認められなかった。体重に群間の差は認められなかった。150 mg/kg 体重/日投与群の1例が妊娠30日、31日及び45日に出血し、その後流産した。同群の別の1頭においても、妊娠32日及び36日に多量の出血がみられたが流産には至らず、帝王切開後の観察では胎盤の部分的剥離及び壊死が認められた。

胎児の体重及び体長は、流産した1例を除く7例において、投与群と対照群との間に差は認められなかった。胎児の形態学的所見では、外形及び骨格の異常は全く認められなかった。（参照16）

8. その他

（1）忍容性試験

牛及び馬にケトプロフェンを静脈内及び筋肉内投与した。推奨用量の5倍まで、治療に使われる2～3倍までの長期間投与において忍容性は良好であった。（参照2）

（2）薬理学的作用

M1の薬理学的作用はケトプロフェンの1/10～1/100であった。（参照2～4）

ケトプロフェンは、種々の動物を用いた*in vitro*及び*in vivo*実験から抗炎症、鎮痛、解熱作用、抗ブラジキニン活性とプロスタグランジン合成阻害活性が示されてきた。ウサギの単回経口投与による血小板凝集阻害から、NOAEL 0.1 mg/kg 体重が設定され、

³⁴ 試験に用いられた頭数が少ないことから、参考資料とした。

これが薬理学的作用の鋭敏な指標と考えられた。(参照 2~4)

一般薬理作用について、表 53 にまとめた。(参照 6、17)

表 53 ケトプロフェンの一般薬理作用

影響	検査項目又は試験の種類	動物種(匹数)	投与経路	投与量(mg/kg 体重)	試験結果(投与量の単位省略)
中枢神経系	自発運動 (Animex で測定)	マウス (雄 5 匹/群)	経口	10、20	10：運動数減少 20：顕著な抑制
	Rotarod 試験	マウス (雄 10 匹/群)	経口	5、10、20	10：1 例のみ落下 20：3 例落下
	Barbiturate の睡眠作用に及ぼす影響	マウス (雌雄各 10 匹/群)	経口	5、10、20	20：雄で僅かに睡眠持続時間が延長
		マウス (雌 20 匹/群)	腹腔内	5、10、20	10~20：5 分以上の正向反射消失例数が著明ではないが僅かに増加
	抗けいれん作用	マウス (雄 10 匹/群)	経口	10~30	抗けいれん作用なし
	脳波	ネコ (雄)	静脈内	5、10、15	変化なし
呼吸器循環器系	静脈内投与の影響	麻酔ウサギ	静脈内	~100	30：呼吸数やや増加 50：呼吸数増加、呼吸流量減少 75：血圧血流量が僅かに低下、呼吸数増加後減少 100：血圧血流量変化著明、呼吸が一過性の停止後順次回復
	Catecholamine 及び Acetylcholine の血圧反応に及ぼす影響	麻酔ウサギ	静脈内	50	影響なし
	心電図	ウサギ	静脈内	50	影響なし
	摘出心房運動	モルモット心房	添加	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} (g/mL)	影響なし
	摘出耳殻血管灌流試験	ウサギ 耳殻血管	添加	10^{-4} 、 10^{-3} 、 5×10^{-3} 、 10^{-2} (g/mL)	10^{-2} ：血管拡張の傾向
摘出気管筋に対する影響	モルモット気管	添加	$\sim 10^{-5}$ (g/mL)	影響なし	
泌尿生殖	尿量・尿中電解質量	ラット (4 匹/群) × 2	経口	10	尿量減少、それに比例して尿中 Na 及び Cl 量の減少
	摘出子宮運動	非妊娠 ラット子宮	添加	10^{-5} 、 10^{-4} (g/mL)	影響なし

影響	検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
器	摘出輸精管収縮	ラット 輸精管	添加	$\sim 10^{-4}$ (g/mL)	影響なし
消化管	腸管内炭末輸送	マウス (10 匹/群)	経口	10、20	影響なし
	摘出腸管運動	モルモット 回腸	添加	10^{-5} 、 10^{-4} (g/mL)	影響なし
その他	瞬膜収縮に及ぼす影響	麻酔ネコ	静脈内	5、10、20	影響なし
	摘出横隔膜収縮	ラット 横隔膜	添加	10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} (g/mL)	10^{-3} ：筋収縮の振幅が順次減少し、収縮を停止
	血液凝固（カルシウム再加凝固時間・プロトロンビン時間）	ウサギ (5 匹/群)	腹腔内	10	影響なし
	血糖値	ウサギ (5 匹/群)	腹腔内	10	影響なし
	局所刺激作用	ウサギ	皮内及び 眼瞼嚢内	$\sim 5 \times 10^{-2}$ (g/mL)	5×10^{-2} ：投与部位に軽度の発赤のみ

(3) ヒトにおける知見

ヒトでは、100 mg/人の用量で眠気及び目まいが 8.7%の患者に観察された（プラセボでは 5.7%）。ケトプロフェン 6.25 mg/人の単回経口投与は軽度の鎮痛効果を示した。（参照 2～4）

ヒトにおけるケトプロフェンの血漿半減期は短く（1.5～3 時間）、6.25 mg/人の経口投与後の薬理的に効果のある期間は限られているため（4 時間）、軽度の薬理的効果を誘導する投与量の半量に相当する薬理的 NOAEL 3 mg/人/日がヒトのデータから外挿することができる。（参照 2～4）

ヒトの臨床安全性試験では、上部腸管の不快感を除き、投与量の増加に関連する有害作用は認められず、また患者の年齢と有害反応には関連はなかった。有害作用はケトプロフェンの投与期間と関係しなかったため、反復投与によるケトプロフェンの蓄積もないと考えられた。（参照 2～4）

(4) 微生物学的特性

微生物学的特性に関する知見は得られなかった。

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. EMA の評価 (1995 年、1996 年及び 2020 年)

1995 年、EMEA は毒性学的 ADI として、ウサギでの発生毒性試験の結果に基づく NOAEL 2 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、0.020 mg/kg 体重/日 (1.2 mg/人/日) と設定した。一方、ヒトにおけるケトプロフェンの血漿中濃度の半減期は短く (1.5 ~ 3 時間)、経口投与後 (6.25 mg/成人) の薬理的に効果のある期間は限られているため (4 時間)、ヒトのデータから、軽度の薬理的効果を誘導する投与量の半量に相当する 3 mg/人/日を薬理的 NOAEL として外挿し、これに安全係数 10 を適用して、薬理的 ADI を 0.005 mg/kg 体重/日 (0.3 mg/人/日) と設定した。(参照 2、3)

2020 年、EMA は既報のヒト臨床試験及びラットの薬物動態データに基づいて、種差及び個体差の外挿に用いるデフォルトの UF 100 (=10 [種差]×10 [個体差]) における薬物動態学的サブファクターについては補正が可能として、前述の薬理的 NOAEL に補正後の個体差 UF 7.58 (=2.4 [薬物動態学的サブファクター]×3.16 [薬力学的サブファクター]) を適用し、新たな薬理的 ADI として 0.007 mg/kg 体重/日 (0.42 mg/人/日) を設定した。また、毒性学的 ADI は、ラット 2 世代繁殖試験でみられた腎乳頭壊死の BMDL₅ の推定値 0.04 mg/kg 体重/日を POD として、これに、補正した種差及び個体差についての薬物動態学的サブファクター (0.4 [種差]及び 2.4 [個体差]) に基づいた化学物質特異的調整係数 (CSAFs) 7.6 (0.4×2.5×2.4×3.16) をデフォルトの UF 100 に代えて適用し、ADI を 0.005 mg/kg 体重/日とした。これは新たに設定した薬理的 ADI より低く、それ以前に設定されていた薬理的 ADI と等しい。(参照 40)

2. FDA の評価 (2021 年)

FDA は、ラット 2 世代繁殖試験において最低用量から発現した腎乳頭壊死について BMD 分析を行い、5%を BMR として BMDL₅ の推定値 0.04 mg/kg 体重/日を POD とした。さらにラット及びヒトの薬物動態データを用いた線形回帰モデルに基づいて種差の薬物動態学的 SF をデフォルトの 4 から 0.4 に、末期腎臓病患者にケトプロフェン S 体を 50 mg (3 回/日、8 日間) 投与した際の AUC は、健常人の単回投与における AUC の 2.4 倍と推定されたとの報告を踏まえて個体差の薬物動態学的 SF をデフォルトの 3.16 から 2.4 に補正した。これらにそれぞれデフォルトの薬力学的 SF (2.5 [種差]及び 3.16 [個体差]) を乗じた種差の補正 UF 1 (=2.5×0.4) 及び個体差の補正 SF 7.6 (=3.16×2.4) に基づいた化学物質特異的調整係数 (CSAFs) 7.6 (1×7.6) をデフォルトの SF 100 に代えて POD の 0.04 mg/kg 体重/日に適用し、毒性学的 ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 19)

3. APVMA の評価 (2001 年)

APVMA は、ウサギの発生毒性試験における 2 mg/kg 体重/日が毒性試験における NOAEL の最小値であるが、ケトプロフェンの関与する毒性はイヌの亜急性試験やラットの急性試験の最低用量においても認められており、発生毒性試験における投与期間及び毒性影響の調査範囲は一般的な毒性試験で認められる毒性影響の範囲を決定するには不十分であることから、ケトプロフェンの毒性影響に関して総合的な NOAEL を得る

ことはできないと考えた。

薬理学的作用は明らかな毒性影響を引き起こす投与量よりも低い投与量で生じると考えられるため、ケトプロフェンについての NOAEL を決定するためのエンドポイントとしてより適切と考えた。ウサギにおける血小板凝集阻害から、ケトプロフェンの薬理学的 NOAEL は、0.1 mg/kg 体重と考えた。このエンドポイントは、プロスタグランジン合成阻害に関するものであり、薬剤の薬理学的作用の尺度となりうることから、安全係数は 100 が適切であると考えた。したがって、ADI は 0.001 mg/kg 体重/日と設定した。この ADI は、ラット及びイヌの毒性試験における LOAEL に対し安全域が 3,000 倍あり、ウサギの胎児毒性に関する NOAEL に対しては安全域が 2,000 倍ある。(参照 4)

IV. 用量反応評価 (BMD 法³⁵の適用)

最も低い投与量でみられた毒性影響は、[II. 7. (4)]ラットを用いた2世代繁殖毒性試験におけるF₁世代の雌雄の親動物にみられた腎乳頭壊死であり、LOAELは0.1 mg/kg 体重/日と判断された。

ADI設定のためのPODの導出については、NOAELを得ることができないこと、BMD法は動物試験で得られた全ての用量データを数理モデルに当てはめモデル化することで、低用量領域における反応レベルを推定できるなど、従来のNOAELを用いる方法に変わり得る評価手法であることを踏まえ、このラットを用いた2世代繁殖毒性試験を解析の対象としBMD法を適用して検討を行うこととした。

(1) 影響指標の選択

本評価では、最も低い投与量でみられたF₁世代の雌雄の親動物にみられた腎乳頭壊死の全グレードを毒性所見とし、それらを二値データとして解析した。

(2) BMR の設定

食品安全委員会の食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針 [動物試験で得られた用量反応データへの適用] (2019年) では、通常の動物試験から得られる統計学的精度に加え、化学物質間又はエンドポイント間における比較及びNOAELを用いた毒性評価との連続性も考慮し、BMRとして過剰リスク10%を用いたBMD関連指標は基本的に算出することとしている。本評価においては、モデリングに供する用量反応データの試験動物数を踏まえ、用量反応データの毒性学的意義及び特性を考慮し、BMRは過剰リスク10%に設定することとした。

(3) BMD関連指標の算出

BMD 法によるBMD及びBMDLの算出は、RIVM web application PROAST (version 70.1) を使用した。PROASTはEFSAの統計解析プラットフォームで採用されているBMDモデリング法であり、数多くの使用実績がある。two.stage、Log.Logist、Weibull、Log.Prob、Gamma、Exponential及びHill の各モデルについて、モデル平均化を用いた用量反応モデリングを行った。

計算条件：

【ブートストラップ法の反復回数】 1,000

【許容する最小AICとの差】 3

【モデル平均化】 実施する

³⁵ 化学物質や要因のばく露量と当該物質等によりもたらされる有害影響の発生の頻度又は量との関係 (用量反応関係) に、数理モデルを当てはめて得られた用量反応曲線から、有害影響の発現率等の反応量に関してバックグラウンドに比して一定の変化 (Benchmark Response: BMR) をもたらす用量 (Benchmark Dose: BMD) 及びその信頼区間の下限値である Benchmark Dose Lower confidence limit: BMDL を算出し、それをリスク評価における POD (Point of Departure) として役立つ方法。(参照 41)

(4) 用量反応モデリング結果評価

「発現機序の本質を捉えた」数理モデルの生物学的根拠は不明であることから、個別数理モデルの用量反応モデリング結果について用量反応データへの適合度等を評価した結果を勘案し、各モデル結果を加重平均したモデル平均化の結果を優先した。

再計算やブートストラップの反復回数を変更して試算を実施した結果、BMD関連指標が算出できないなどの影響は確認されず、安定した用量反応モデリング結果が得られている。なお、BMD法における用量反応モデリング及び結果の評価における具体的な手順について（2022年）の別紙に記載されている、BMD等を算出するソフトウェア（BMDMA、BMDS、BBMD）及びベイズ統計学に基づく最新のソフトウェア（R4EU:Bayesian BMD、ToxicR）を用いて試算した結果、各ソフトウェア結果と全ソフトウェアの結果の平均値との比率は、0.75～1.2の範囲に収まっており、ソフトウェア間においても算出されるBMD関連指標に大きな違いはないと考えられた。

(5) PODの決定

データを解析した結果、雌雄のデータに異質性が確認されたことから、感受性の高い雌のみのデータを用いて用量反応モデリングを行ったBMDL₁₀：0.065 mg/kg 体重/日をPODとして選定した。

各用量群のF₁世代の雌における試験動物数及び反応を示した動物数を表 54に示す。また、モデル平均化における用量反応曲線を図2、F₁世代の雌の腎乳頭壊死について、全てのモデルにおけるBMDL₁₀等の算出結果を表55に示す。

表 54 各用量群の F₁ 世代の雌における試験動物数及び反応を示した動物数

投与量 (mg/kg 体重/日)		0	0.1	0.3	1.0	3.0
試験動物数		25	25	25	22	22
Glade	1	0	3	3	14	9
	2	0	0	0	3	10
	3	0	0	0	0	1
	計	0	3	3	17	20

bootstrap curves
based on model averaging

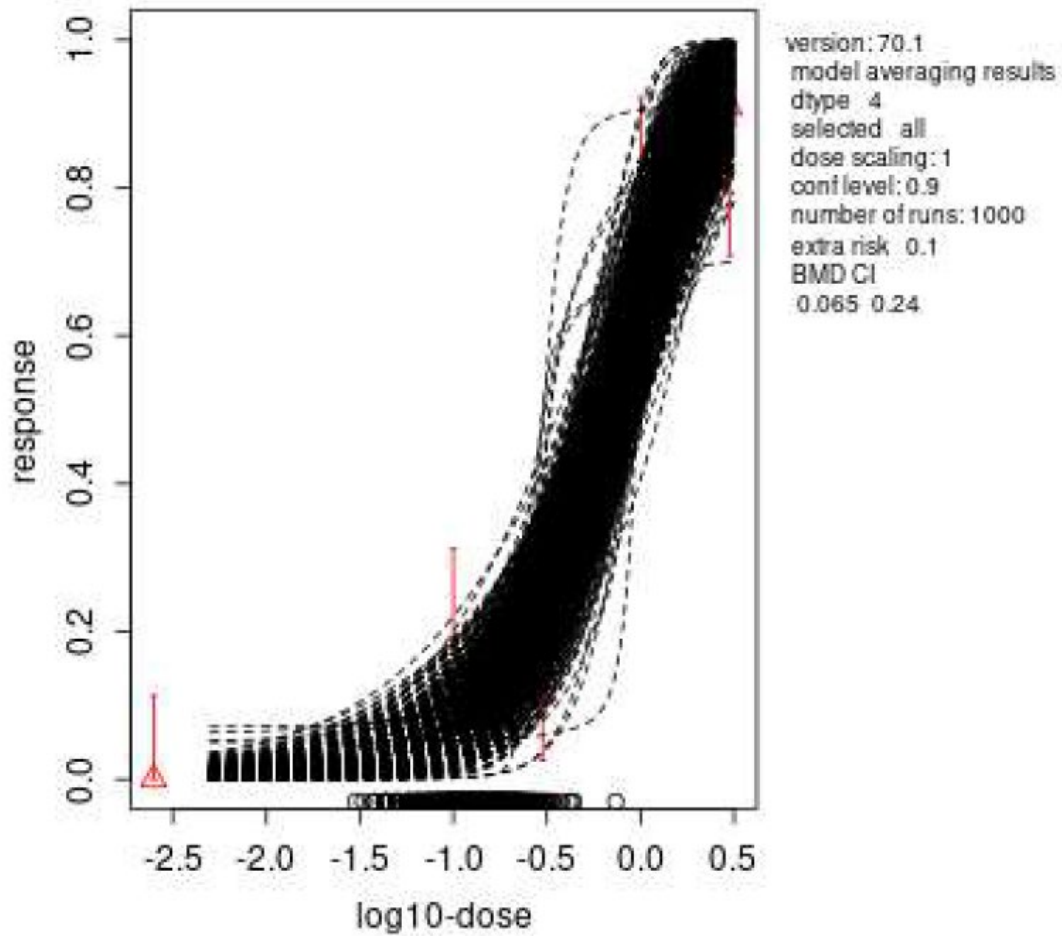


図2 モデル平均化の用量反応曲線

表 55 用量反応モデリング結果における指標等

Model	AIC	BMDL	BMDU	BMD	Weights for Model Averaging ^a
two.stage	85.40	0.0827	0.148	0.110	0.1268
log.logist	84.64	0.0792	0.360	0.148	0.1854
Weibull	85.40	0.0499	0.198	0.111	0.1268
log.prob	85.56	0.0770	0.360	0.137	0.1170
gamma	85.38	0.0455	0.208	0.116	0.1281
LVM: Expon. m3-	84.96	0.0522	0.212	0.127	0.1580
LVM: Hill m3-	84.96	0.0524	0.213	0.127	0.1580
Model Average	-	0.0653	0.240	-	-

a : 重み付けに用いた指標 : AIC

V. 食品健康影響評価

抗炎症薬であるケトプロフェンについて、食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C 標識ケトプロフェンを牛に単回筋肉内投与した薬物動態試験の結果、ケトプロフェンは速やかに吸収され、バイオアベイラビリティは 85~100%であった。尿中で投与 9 日後までの%TAR は 92.7%を示し、主要な排泄経路であることが示された。^[14C]-ケトプロフェンを牛に反復皮下投与した薬物動態試験の結果、TRR は脂肪を除いて全ての組織で経時的に減少を示し、投与 10 時間後には、注射部位を除き、胆汁、腎臓、肝臓、小腸、肺の順で高値を示した。各臓器の%TAR は低く、いずれも最終投与 10 時間後では 1%未満となった。

^[14C]-ケトプロフェンを牛に反復皮下投与した代謝試験の結果、可食部組織から抽出・遊離された画分中に最も多くみられた残留物はケトプロフェン及び M1 であり、各抽出・遊離画分中で全ピークに対する割合が 10%を超えて認められたその他の代謝物は、肝臓で未同定化合物を含む 7 種、腎臓で 2 種であった。

ケトプロフェン及び M1 を測定対象とした牛の残留試験において、ケトプロフェンの残留は、注射部位を除いて腎臓で最も高く、次いで脂肪、筋肉、肝臓の順で高値を示したが、脂肪及び筋肉は最終投与から 24 時間後以降、腎臓、肝臓は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。M1 の残留は腎臓で最も高く、次いで肝臓、脂肪、筋肉の順で高値を示したが、脂肪及び筋肉は最終投与から 24 時間後以降、腎臓、及び肝臓は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。

ラット及び牛の肝ミクロソームを用いたケトプロフェンの *in vitro* 比較代謝試験の結果、ラットと牛のいずれもケトプロフェンに加えて 4 種の代謝物が生成された。人が食する可能性がある牛のケトプロフェン代謝物は、各種毒性試験においてラットにケトプロフェンを投与した際に体内で生成される代謝物と同様であることが示唆された。

^[14C]標識ケトプロフェンをラットに経口投与した薬物動態試験の結果、ケトプロフェンが速やかに吸収され、肝臓、腎臓、肺、血液及び皮下脂肪に比較的高い分布を示した後、大部分が糞尿中に排泄（投与後 48 時間で約 90%TAR）されることが示された。また、ラットにケトプロフェン（ラセミ体、R 体又は S 体）を経口投与した薬物動態試験において、血漿中 AUC は S 体が優占し、生体内における異性体変換（R 体から S 体）が示唆された。その他、ラットでは、ケトプロフェンの血漿中濃度における腸肝循環の関与、胎児及び乳汁移行性が示された。

各種遺伝毒性試験の結果、ケトプロフェンは、CHL 細胞を用いた遺伝子突然変異試験において、染色体異常誘発性が疑陽性であったが、*in vivo* のマウス及びラット小核試験において陰性であり、生体内で問題となる遺伝毒性は示さないと考えた。マウス及びラットを用いた発がん性試験においても発がん性が認められていない。したがって、ケトプロフェンは、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。M1 は復帰突然変異試験並びに *in vitro* 及び *in vivo* の小核試験で陰性が確認されており遺伝毒性はないと考えた。

各種毒性試験の結果、ケトプロフェンの主な毒性所見は、胃腸管の炎症性変化又はびらん/潰瘍（ラット、イヌ及びヒヒ）、腎臓の乳頭壊死（ラット）及び妊娠期間延長（ラット）であった。

マウス及びラットの発がん性試験では発がん性はみられなかった。

マウス、ラット及びウサギの発生毒性試験では催奇形性はみられなかった。

最も低い投与量で認められた毒性影響は、ケトプロフェンのラットを用いた2世代繁殖毒性試験におけるF₁世代の雌雄の親動物にみられた腎乳頭壊死であり、LOAELは0.1 mg/kg 体重/日と判断された。食品安全委員会は、NOAELを得ることができないこと及びBMD法は従来のNOAELを用いる方法に変わり得る評価手法であることを踏まえ、このラットを用いた2世代繁殖毒性試験を解析の対象としBMD法を適用してPODの検討を行うこととした。検討の結果、ケトプロフェンの経口投与による2世代繁殖毒性試験における、F₁世代の雌の親動物にみられた腎乳頭壊死のBMDL₁₀である0.065 mg/kg 体重/日を毒性学的ADI設定のPODとすることとした。

食品安全委員会は、BMDL₁₀に、種間及び個体間の差異を考慮し、安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI を 0.00065 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

一方、ケトプロフェンの薬理学的活性から導き出された NOAEL は、ウサギにおける血小板凝集阻害における 0.1 mg/kg 体重と考えられた。この知見から薬理学的 ADI を設定するに当たって、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を適用し、薬理学的 ADI を 0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

毒性学的 ADI (0.00065 mg/kg 体重/日) は、薬理学的 ADI (0.001 mg/kg 体重/日) に比べ低い値であることから、ケトプロフェンの ADI を 0.00065 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断した。

以上より、ケトプロフェンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ケトプロフェン 0.00065 mg/kg 体重/日

表 56 各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
マウス	105 週間発がん性試験	0、4、8、 16、32	発がん性無し		16 アミロイド症の発生増加 及び死亡率増加	発がん性無し
	発生毒性試験	経口	催奇形無し			催奇形性無し 12
	発生毒性試験	0、3、6、12			母動物及び児動物：12	催奇形性無し 母体毒性と胎児毒性： 12 毒性影響なし
	発生毒性試験	0、3、10				催奇形性無し 母動物及び胎児・児動物： 10 毒性影響なし
ラット	1 か月間亜急性毒性試験	混餌	6			
	1 か月間亜急性毒性試験	経口	2			
	4 週間亜急性毒性試験	0、6、12、 25、50			6 空腸と回腸のうっ血	6 空腸と回腸のうっ血

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
	28日間反復経口 投与試験	0、2、4、8		2 (LOAEL) 雄：腎肥大、胃好酸球性 炎 雌：体重増加抑制 雌雄：腎絶対及び相対重 量増加		2 (LOAEL) 胃（腺胃部）：好酸球性 炎
	30日間亜急性毒 性試験	0、5、10、 25、50				5 雌雄：最終体重低値 雌：血液生化学的所見の 変化
	5週間亜急性毒性 試験	0、2、6、 18、27、36			2 雄：体重増加抑制	2 雄：体重増加抑制
	3か月間亜急性毒 性試験	0、6、12、24			6 (LOAEL) 胃腸管及び脾臓の組織学 的変化	6 (LOAEL) 胃腸管及び脾臓に組織学 的変化
	13週間反復投与 試験	0、0.05、 0.1、0.5、1		0.1 雄：腎乳頭壊死、腺胃の びらん/潰瘍		0.1 雄：腎乳頭変性/壊死、 腺胃のびらん/潰瘍
	6か月間亜急性毒性 試験	0、3、6、9				雄：3 (LOAEL) 白血球百分比変化等 雌：3 白血球百分比変化、Ht 減少等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
	78 週間慢性毒性試験	0、4.5、7.5、12.5		4.5 (LOAEL) 腎皮質腫大及び不整、腎重量増加、腎乳頭変性	4.5 (LOAEL) 腸間膜リンパ節及び腎臓の組織学的変化、腎重量増加	4.5 (LOAEL) 雌雄：腎臓の肉眼的及び組織学的変化
	91 週間発がん性試験 (投与後 13 週間の観察期間)	0、3、4.5、7	発がん性無し		3 (LOAEL) 死亡率の増加、小腸及び腎臓の組織学的変化	(結論なし)
	104 週間発がん性試験	0、1.5、3.0、6.0		1.5 (LOAEL) 腎臓、副腎、胃、リンパ節、精巣、前立腺及び精巣上体の肉眼的及び組織学的所見		1.5 (LOAEL) 雌雄：腎乳頭壊死等
	繁殖試験	経口	3			
	2 世代繁殖試験 (妊娠 18 日～哺育 1 日は休薬)	0、0.1、0.3、1.0、3.0	母動物：0.04 (BMDL ₅) 胃及び腎臓の病変 繁殖：0.3 妊娠期間延長	母動物：0.1 (LOAEL) 0.04 (BMDL ₅) 腎乳頭壊死 繁殖：0.3 妊娠期間延長		母動物：0.1 (LOAEL) 0.065 (BMDL ₁₀) 腎乳頭壊死 繁殖：0.3 妊娠期間延長、着床痕数低値 児動物：3.0
	妊娠前及び妊娠初期投与試験	0、3、6、9			受胎能：3 着床数と生存胎児数の減少	3 着床数と生存胎児数が減少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
	雄授胎能試験	0、3、6、9			一般毒性：3 死亡 授胎能：9	3 死亡
	周産期投与試験	0、0.05、 0.1、0.3、 0.5、1.0		母動物：0.3 妊娠期間延長、産児数低 値 出生児：0.1 出生児生存率低値		分娩：0.3 妊娠期間延長 出生児：0.3 出生児生存率低値
	周産期投与試験 (分娩期休薬)	0、0.1、0.5、 1、2		母動物：0.5 摂餌量低値、妊娠期間延 長 発育：0.5 着床痕数及び出生児数低 値、雄出生児体重高値、 雌雄出生児体重増加抑制		母動物：1 体重増加抑制、体重減 少、摂餌量低値 分娩：2 毒性影響なし 出生児：2 毒性影響なし
	周産期及び授乳期 投与試験	0、3、6、9			母動物：3 体重増加抑制及び分娩遅 延/不完全分娩 胎児及び新生児：3 産児数減少及び新生児死 亡率増加	母動物：3 体重増加抑制及び分娩遅 延/不完全分娩 胎児及び生後の児：3 産児数減少及び新生児の 死亡率増加

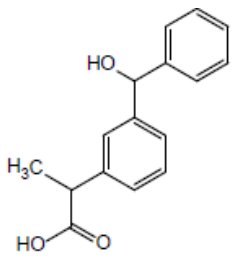
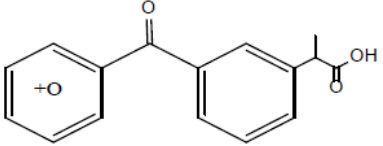
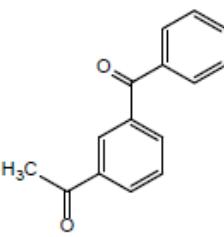
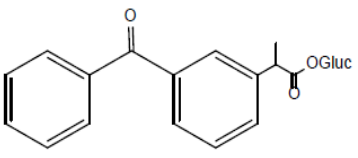
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、3、6、9			母動物：6 死亡 胎児：9	母動物：6 死亡 胎児：9 毒性影響なし
	発生毒性試験	0、1、3				催奇形性なし 母動物及び胎児・児動物： 3 毒性影響なし
	発生毒性試験	0、0.3、1、 4、12	母動物及び胚・胎児：4 母動物毒性	母動物：1 胎盤癒着、腎腫大、肝腫 大 胚・胎児：4		母動物：4 死亡、一般状態悪化、剖 検所見 胚・胎児：4 毒性影響なし 催奇形性なし（4 mg/kg 体重/日まで）
ウサギ	発生毒性試験	経口	母動物：2 胎児：2			
	発生毒性試験	0、3、6、12			母動物：6 死亡及び体重減少 胚・胎児：3 吸収胚数増加	母動物：6 死亡及び体重減少 胎児：3 吸収胚数増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、2、4			母動物：2 体重増加抑制及び摂餌量減少 胚・胎児：2 死亡及び吸収胎児数増加	母動物：2 体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：2 死亡及び吸収胎児数増加
	発生毒性試験	0、3、6、12			母動物：3 (LOAEL) 胃のびらん 胚・胎児：6 平均生存胎児数減少	母動物：3 (LOAEL) 胃のびらん 胎児：6 平均生存胎児数減少
	薬理的試験	経口			0.1 血小板凝集阻害	0.1 血小板凝集阻害
イヌ	1 か月間亜急性毒性試験	経口	2			
	5 週間亜急性毒性試験	0、2、6、18、36			2 RBC 及び WBC の増加、腸の炎症及びうっ血	2 RBC 及び WBC の増加、腸の炎症及びうっ血
	3 か月間亜急性毒性試験	0、6、12、24 0、3、6			3 (LOAEL) 胃腸管の潰瘍	3 (LOAEL) 胃腸管の潰瘍
	13 週間	不明	3 (LOAEL) 胃潰瘍			
サル	13 週間反復経口投与	0、3、9、27		27 毒性影響無し		3 雌で嘔吐及び嘔吐物の発現頻度増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
ヒヒ	6週間亜急性毒性試験	0、12、24 6、48、96、 192			6 (LOAEL) 胃腸：線維症及び慢性炎症性細胞浸潤を伴う粘膜の厚みの減少	6 (LOAEL) 線維症及び慢性炎症性細胞浸潤を伴う粘膜の厚みの減少
	6か月間亜急性毒性試験	経口	4.5			
	1年慢性毒性試験	経口	9			
サル及びヒヒ	不明		3 嘔吐及び嘔吐物発生頻度増加			
ヒト	薬理的試験	6.25 mg/人	3 mg/人/日 軽度の鎮痛効果			3 mg/人/日 軽度の鎮痛効果
毒性学的 ADI			ADI : 0.005	ADI : 0.005		ADI : 0.00065
毒性学的 ADI 設定根拠資料			2世代繁殖試験 (ラット) BMDL ₅ : 0.04 SF=7.6	2世代繁殖試験 (ラット) BMDL ₅ : 0.04 SF=7.6		2世代繁殖試験 (ラット) BMDL ₁₀ : 0.065 SF=100
薬理的 ADI			ADI : 0.007		ADI : 0.001	ADI : 0.001

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
	薬理学的 ADI 設定根拠資料		ヒト薬理 (鎮痛) 効果 NOAEL : 0.05 (3 mg/ 人/日) SF=7.58		薬理学的試験 (ウサギ) NOAEL : 0.1 SF=100	薬理学的試験 (ウサギ) NOAEL : 0.1 SF=100

〈別紙 1 : 代謝物/分解物略称〉

略称	構造式/化学名
M1	2-(3-(hydroxyl (phenyl)methyl)phenyl) propionic acid 
M2	未同定代謝物
M3	ケトプロフェンの 3-hydroxy benzoyl 体
M5	ケトプロフェンの 4-hydroxy benzoyl 体
M6	ベンゼン環の一部が酸化された代謝物
M7	
M8	未同定代謝物
M9	3-Acetylbenzophenone 
M10	未同定代謝物/分解物
M11	未同定代謝物/分解物 (ケトプロフェンの二量体)
M12	未同定代謝物/分解物
M13	未同定代謝物/分解物
M14	グルクロン酸抱合体 

〈別紙 2 : 検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	acceptable daily intake : 許容一日摂取量
A/G 比	albumin/globulin ratio : アルブミン/グロブリン比
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time : 活性化部分トロンボプラスチン時間
APVMA	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority : オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AUC	area under the concentration-time curve : 血 (漿) 中薬物濃度-時間曲線下面積
BMD	Benchmark dose : 一定の BMR をもたらすばく露量
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Limit : BMD の信頼区間の下限値 (信頼下限値)
BMR	Benchmark response : 用量反応曲線におけるバックグラウンド反応からの反応量の変化
CHL 細胞	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	maximum drug concentration : 最高血 (漿) 中濃度
CL	clearance : クリアランス
C _τ	trough concentration : トラフ値
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁 (2004 年に EMEA から改称)
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : 欧州医薬品審査庁 (2004 年に EMA に改称)
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品庁
Glb	globulin : グロブリン
Glu	glucose : 全血血糖値
Hb	hemoglobin : ヘモグロビン (血色素) 量
HPLC	high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
Ht	hematocrit : ヘマトクリット値
LD ₅₀	50% lethal dose : 半数致死量
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOAEL	lowest observed adverse effect level : 最小毒性量
LOD	Limit of detection : 検出限界
LOQ	limit of quantification : 定量限界

LSC	liquid scintillation counter : 液体シンチレーションカウンター
MCV	mean corpuscular volume : 平均赤血球容積
MCH	mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球血色素量
MRT	mean residence time : 平均滞留時間
NOAEL	no observable adverse effect level : 無毒性量
NOEL	no observable effect level : 無作用量
NSAID(s)	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug : 非ステロイド性抗炎症薬
PCV	Packed cell volume : 血中血球容積
POD	Point of departure : 出発点
RBC	Red blood cell : 赤血球数
SF	safety factor : 安全係数
TAR	total administered radioactivity : 総投与放射能
$T_{1/2}$	half life : 消失半減期
T.Bil	total bilirubin : 総ビリルビン
T-Chol	total cholesterol : 総コレステロール
TLC	thin-layer chromatography : 薄層クロマトグラフィー
T_{max}	maximum drug concentration time : 最高血（漿）中濃度到達時間
TP	total protein : 総タンパク質
TRR	total radioactive residues : 総放射性残留物
UDPGA	UdP-グルクロン酸
UF	uncertainty factor : 不確実係数
Vd(ss)	volume of distribution (at steady state) : 定常状態における分布容
WBC	white blood cell : 白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. EMEA: “KETOPROFEN”. Committee for Veterinary Medicinal Products Summary Report, 1995
3. EMEA: “KETOPROFEN (extension to pigs)”. Committee for Veterinary Medicinal Products Summary Report, 1996
4. 豪州政府提出資料：
 - ① National Registration Authority (NRA, Australia) For Agricultural & Veterinary Chemicals: Chemical Residues Section Evaluation Report, 2001
 - ② Ketoprofen
5. 農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品データベース
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp
6. 共立製薬株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書ディジタル：添付資料（非公表）
7. 北川晴雄、横島徹熹、南保俊雄、須賀和男、高木秀幸、本多高ら：Ketoprofen の生体内運命（第 1 報）¹⁴C-Ketoprofen 経口投与時の吸収、分布および排泄について。医薬品研究, 1974; 5(4): 433~443 （参考資料 11）
8. 北川晴雄、南保俊雄、大藪新太郎、江角凱夫、横島徹熹、南川伝憲ら：Ketoprofen の生体内運命（第 2 報）¹⁴C-Ketoprofen 経口投与時の胎盤通過性、血清たん白結合及び代謝について。医薬品研究, 1975; 6(3): 277~286 （参考資料 12）
9. 北川晴雄、南保俊雄、高市松夫、三次孝一、横島徹熹、川本紘輔ら：Ketoprofen の生体内運命（第 3 報）¹⁴C-Ketoprofen の筋肉内、皮下投与時の吸収、分布、代謝および排泄について。医薬品研究, 1977; 8(3): 329~340 （参考資料 13）
10. 藤村一、鶴見介登、平松保造、田村洋平、島沢司、佐藤博：Ketoprofen（19583）の毒性試験。応用薬理, 1974; 8(9): 1285~1304 （参考資料 3）
11. 伊藤隆太、渡辺光年、富沢茂善、金子和世、堀博昭、川本紘輔ら：新抗炎症薬 Ketoprofen ナトリウム塩のイヌ 1 カ月亜急性毒性及び大腿二頭筋注射部位局所刺激性。東邦医学会雑誌, 1978; 25(2): 353~365 （参考資料 4）
12. 江崎孝三郎、大塩恵子、坂元みわ子：Ketoprofen-Na（19583 RP-Na）の筋肉内投与がラットの生殖に及ぼす影響—I. 妊娠前および妊娠初期投与試験—。実中研・前臨床研究報, 1977; 3(2): 97~102 （参考資料 7）
13. 江崎孝三郎、大塩恵子、坂元みわ子：Ketoprofen-Na（19583 RP-Na）の筋肉内投与がラットの生殖に及ぼす影響—II. 胎仔の器官形成期投与試験—。実中研・前臨床研究報, 1977; 3(2): 103~110 （参考資料 8）
14. 江崎孝三郎、大塩恵子、坂元みわ子：Ketoprofen-Na（19583 RP-Na）の筋肉内投与がラットの生殖に及ぼす影響—III. 周産期および授乳期投与試験—。実中

- 研・前臨床研究報, 1977; 3(2): 111~115 (参考資料 9)
15. 江崎孝三郎、塚田今紀江、泉山綱子、大塩恵子：Ketoprofen (19583 RP) 経口投与がマウスおよびラットの胎仔に及ぼす影響. 実中研・前臨床研究報, 1975; 1(2): 91~100 (参考資料 5)
 16. 谷岡功邦、小泉均、緒方孝康、江崎孝三郎：アカゲザル胎児に及ぼす Ketoprofen (19583 RP) の影響. 実中研・前臨床研究報, 1975; 1(1): 67~73
 17. 藤村一、鶴見介登、平松保造、呉晃一郎、中野万正、渋谷具久：Ketoprofen (19583 RP) の薬理学的研究 第二報 一般薬理作用. 日本薬理学雑誌, 1974; 70(6): 801~818 (参考資料 10)
 18. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料概要 (非公表)
 19. FDA, Freedom of Information Summary, NADA 140-269 KETFEN® Date of Approval: May 25, 2021
 20. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 1 (非公表)
 21. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 2 (非公表)
 22. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 3 (非公表)
 23. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 4 (非公表)
 24. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 5 (非公表)
 25. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 6 (非公表)
 26. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 7 (非公表)
 27. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 8 (非公表)
 28. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 9 (非公表)
 29. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 10 (非公表)
 30. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 11 (非公表)
 31. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 12 (非公表)
 32. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 13 (非公表)
 33. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 14 (非公表)
 34. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 15 (非公表)
 35. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 16 (非公表)
 36. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 17 (非公表)
 37. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 18 (非公表)
 38. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 19 (非公表)
 39. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 20 (非公表)
 40. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR) Ketoprofen (Bovine, Porcine and *Equidae*)
 41. 食品安全委員会：食品の安全性に関する用語集 (第6版)
(<https://www.fsc.go.jp/yougoshu.data/yougoshu.pdf>)
(2023年5月30日時点)
 42. Possibility of enterohepatic recycling of ketoprofen in dogs, Gladys E. Granero *, Gordon L. Amidon Department of Pharmaceutical Science, University of

Michigan, College of Pharmacy, Ann Arbor, MI 48109-1065, USA,
International Journal of Pharmaceutics 349 (2008) 166–171

43. ゾエテイス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ケトフ
イス」 添付資料概要（非公表）
44. ゾエテイス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ケトフ
イス」 添付資料12-1（非公表）
45. ゾエテイス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ケトフ
イス」 添付資料9-1（非公表）